

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2003年8月21日 (21.08.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 03/068753 A1(51)国際特許分類⁷: C07D 223/16, 225/06, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 471/04, 495/04, A61K 31/395, 35/55, 31/553, A61P 1/00, 1/04, 1/16, 1/18, 43/00

(21)国際出願番号: PCT/JP03/01481

(22)国際出願日: 2003年2月13日 (13.02.2003)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2002-36340 2002年2月14日 (14.02.2002) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 世古 卓哉 (SEKO,Takuya) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 勝又 清至 (KATSUMATA,Seishi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 真名子 潤一郎 (MANAKO,Jun-ichiro) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工

業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 大元 和之 (OHMOTO,Kazuyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74)代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

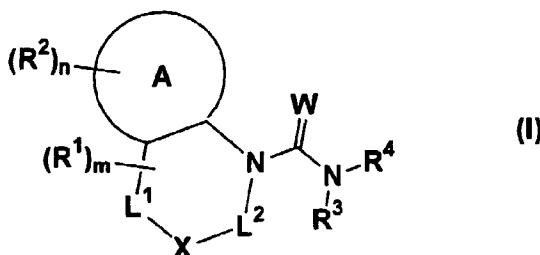
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: N-CARBAMOYL NITROGEN-CONTAINING FUSED RING COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54)発明の名称: N-カルバモイル窒素含有縮合環化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

WO 03/068753 A1



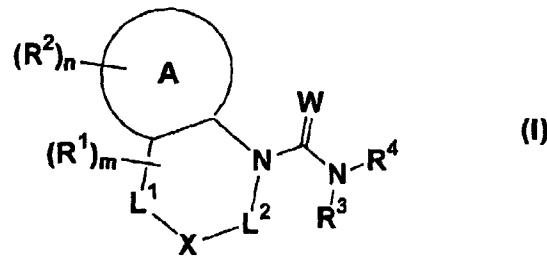
(57)Abstract: Compounds represented by the following general formula (I): (I) wherein each symbol is as defined in the description; mitochondrial benzodiazepine receptor (MBR) antagonists comprising these compounds; and preventives and/or remedies for diseases caused by stress which comprise the above compounds as the active ingredient. Because of having an MBR antagonistic activity and inhibiting the production of neurosteroids, the compounds represented by the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for diseases caused by stress.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、その化合物からなるミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体 (MBR) 拮抗剤およびその化合物を有効成分として含有する、ストレスに起因する疾患の予防および/または治療剤に関する。

一般式 (I) で示される化合物は MBR 拮抗活性を有し、ニューロステロイドの産生を抑制することから、ストレスに起因する疾患の予防および/または治療剤として有用である。

明細書

N-カルバモイル窒素含有縮合環化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

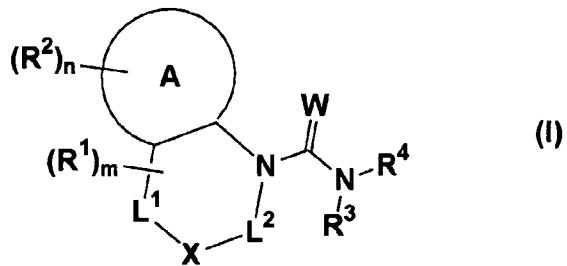
5

技術分野

本発明は、N-カルバモイル窒素含有縮合環化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

さらに詳しくは、本発明は

10 (1) 一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、

15 (2) 一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するMBR拮抗剤、

(3) 一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の製造方法、および

(4) 一般式 (I) で示される化合物を有効成分として含有する、ストレスに起因する疾患の治療および/または予防剤に関する。

20

背景技術

ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体（以下、MBRと略する。）は、

1977 年にベンゾジアゼピン類が結合する GABA_A受容体に存在するベンゾジアゼピン結合部位とは異なる受容体として同定され (Science 198, 849-851, 1977; Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 3805-3809, 1977) 、生理的機能は必ずしも明らかになっていないが、ステロイド合成、細胞の分化・増殖、免疫機能調節などに関与していることが報告されている。MBRは末梢組織においては副腎皮質、心臓、平滑筋、腎臓、肺、精巣のほか、赤血球、血小板、単球、マクロファージなどの免疫系細胞に存在し、中枢神経系においては脈絡叢、松果体、嗅球、大脳皮質、海馬などに存在している。中枢神経系における発現細胞は主にグリア細胞であることが知られており、アルツハイマー病、脳虚血、多発性硬化症、ハンチントン病などの神経変性疾患に伴いその発現量が増大するため、グリオーシスのマーカーとして用いられている。

慢性的なストレッサーにさらされると、海馬において CA3野の神経細胞死や樹状突起の萎縮といった形態学的な変化が認められ、さらにグリア線維性酸性タンパク質陽性細胞数が増加することも報告されており (Stress, 3, 275-284, 2000) 、ストレス状態時にグリア細胞において MBR の活性化が起こっていることが示唆されている。

MBRはミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールを細胞内から P-450scc の活性部位であるミトコンドリア内膜に輸送している。脳内で合成されるステロイドはニューロステロイドと呼ばれ、ステロイド前駆体であるコレステロールが、側鎖切断酵素 P-450scc によって代謝され、プレグネノロンに変換される段階がステロイド生成系の第一段階である。しかし、P-450scc による代謝よりもむしろこの輸送過程がステロイド生成系の律速段階であることが示されており、MBRの機能を調節することができれば脳内ニューロステロイド含量を調節することが可能であると考えられる。実際に GABA_A受容体ベンゾジアゼピン結合部位および MBR の内因性リガンドとして同定されているジアゼパム結合阻害たんぱく質 (Diazepam binding inhibitor ; 以下、

DB Iと略すことがある。)は、ラット脳や、グリオーマ細胞由来のミトコンドリア画分においてプレグネノロン合成を促進することが報告されている。

ラットに音ストレッサーを負荷すると、海馬においてDB I含量が増加すること、抑うつ患者の脳脊髄液中DB I濃度が上昇していることが示されて
5 おり、ストレス状態時にニューロステロイド産生量は増大していると予想される。これを裏付ける実験結果として、強制水泳、フットショック(Foot Shock)、二酸化炭素暴露、拘束などのストレッサーをラットに負荷すると、脳内で各種ニューロステロイド含量が増大することが報告されている。

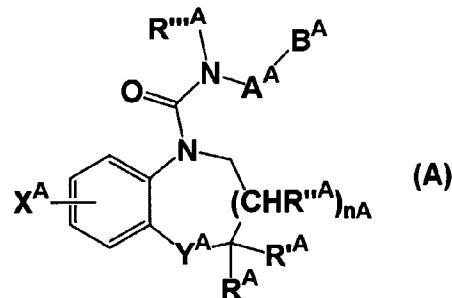
ニューロステロイドはその種類により、様々な受容体、イオンチャネルの
10 機能を正あるいは負に調節する。例えばプレグネノロン硫酸およびデヒドロエピアンドロステロン硫酸はGABA_A受容体機能を抑制するが、プログステロンは活性化する。また、プレグネノロン硫酸はAMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体、グリシン受容体、電位依存性カルシウムチャネル機能も抑制するが、NMDA型グルタミン酸受容体機能を活性化する。また、プログステロンはグリシン受容体とともに、アセチルコリン受容体機能を抑制する。さらにデヒドロエピアンドロステロン硫酸は α 受容体機能を活性化するが、プログステロンは逆に抑制する。このように、ストレス状態時には脳内
15 ニューロステロイド量が変化することにより、興奮性および抑制性情報伝達系のバランスが崩れることで、これらの神経系に様々な調節されている神経系、免疫系、内分泌系の活動も変化し、各種ストレス関連疾患が引き起こさ
れると考えられる。さらにプレグネノロン硫酸は培養海馬神経細胞のNMDA誘発細胞死を増強することや、網膜神経細胞においてDNA断片化を伴う
20 遅発性細胞死を引き起こすことが報告されていることを考慮すると、ストレス状態時の海馬CA3野の変性にも、少なくとも一部、プレグネノロン硫酸
25 が関与している可能性が示唆される。

以上のように、ストレッサー負荷により異常に活性化してしまったMBR

を介するニューロステロイド産生の増大を阻害し、興奮性・抑制性情報伝達のバランスを正常な状態に戻すことがストレス関連疾患の治療には有効であり、そのためにMBR拮抗剤が提供されれば、これらの疾患の予防や治療に極めて有用であることが期待される。

5 1-カルバモイル-1-ベンズアゼピン化合物としては、以下の化合物が知られている。

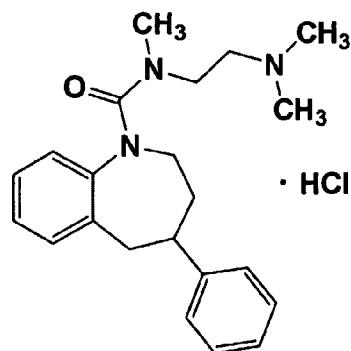
(A) US3748321号明細書には、一般式 (A)



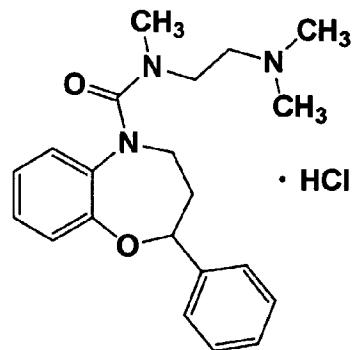
10 で示される化合物およびその非毒性塩が精神安定剤として有用であることが記載されている。

具体的には以下の化合物が開示されている。

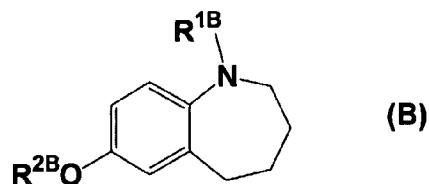
(A-1) 1-(N-2-ジメチルアミノエチル-N-メチルカルバモイル)-4-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン・塩酸塩 (CAS No. 50832-30-9)



(A-2) N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 3, 4-ジヒドロ- N- メチル-2-フェニル-1, 5-ベンズオキサゼビン-5 (2 H) -カルボキシアミド・塩酸塩 (CAS No. 50689-70-8)



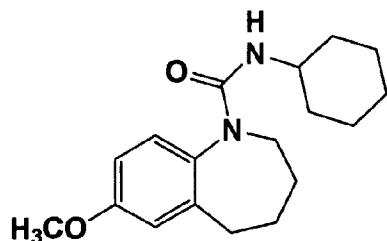
5 (B) US3458498 号明細書には、一般式 (B)



で示される化合物が利尿剤、血糖降下剤、抗バクテリア剤、抗痙攣剤として有用であることが記載されている。

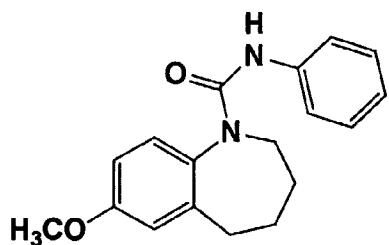
具体的には、以下の化合物が記載されている。

10 (B-1) 1-シクロヘキシルカルバモイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼビン (CAS No. 23605-96-1)

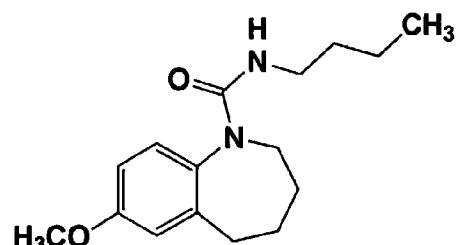


(B-2) 7-メトキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テト

ラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (CAS No. 23573-35-5)

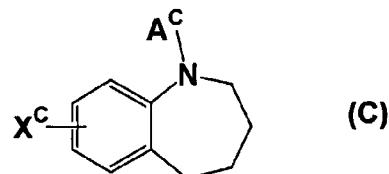


(B-3) 1-ブチルカルバモイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (CAS No. 23561-99-1)



5

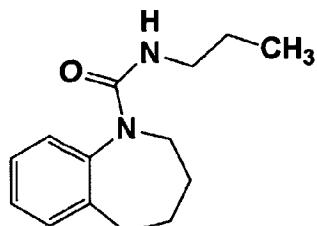
(C) FR1473839号明細書には、一般式 (C)



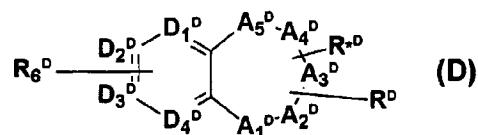
で示される化合物が中間体として記載されている。

具体的には、以下の化合物が開示されている。

10 (C-1) 1-プロピルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (CAS No. 17422-51-4)

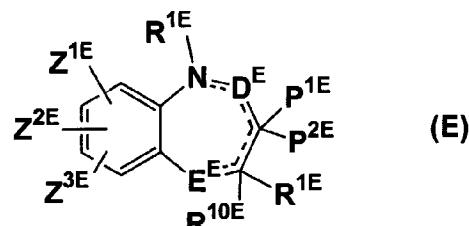


(D) WO93/00095 号明細書には、一般式 (D)



で示される化合物がフィブリノーゲンアンタゴニストとして記載されている。

(E) WO95/04534 号明細書には、一般式 (E)



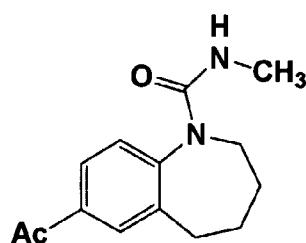
5

で示される化合物がエンドセリンアンタゴニストとして記載されている。

しかしながら、一般式 (D) および (E) で示される化合物を記載している特許公開の中には、1-カルバモイル-1-ベンズアゼピン化合物は具体的には開示されていない。

10 (F) J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 (1992), (24), 3401-6 には

(F-1) 7-アセチル-1-メチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (CAS No. 147265-78-9)



および

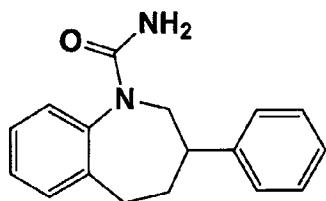
15 (F-2) 1-メチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (CAS No. 147265-72-3)



が記載されている。

(G) J. Med. Chem. 1967, 10(5), 944-5 には

(G-1) 1-カルバモイル-3-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (CAS No. 16967-72-9)



が記載されている。

しかしながら、1-カルバモイル-1-ベンズアゼピン化合物がMBR拮抗活性を有することはこれまで全く知られていない。

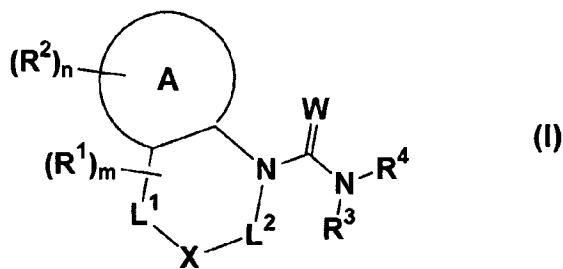
10

発明の開示

本発明者らは、MBRとストレスとの関連を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される化合物からなるMBR拮抗剤がストレスに起因する疾患に有用であることを見出し、本発明を完成した。

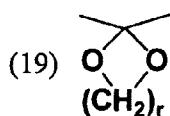
15 すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)



[式中、

環Aは、C 5～8 単環式炭素環あるいは5～8員の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を有する単環式複素環を表わし、
 5 Xは、(1)−CH₂−、(2)−O−、(3)−S−、(4)−S(O)−または(5)−SO₂−を表わし、
 L¹およびL²は、それぞれ独立して単結合、C 1～4アルキレン基またはC 2～4アルケニレン基を表わし（ただし、L¹とL²の炭素数の合計は3または4である。）、
 R¹およびR²は、それぞれ独立して、
 (1)環B、OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、OCOR⁸、OCONR⁶R⁷、COO
 R⁸、SR⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁶R⁷、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基およびニトロ基から選ばれる1～5個の基によって置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基、
 15 (2)環B、(3)OR⁵、(4)NR⁶R⁷、(5)COR⁸、(6)OCOR⁸、(7)OCONR⁶R⁷、(8)COOR⁸、(9)CONR⁶R⁷、(10)SR⁹、(11)SOR⁸、(12)SO₂R⁸、
 (13)SO₂NR⁶R⁷、(14)ハロゲン原子、(15)カルボキシル基、(16)シアノ基、
 20 (17)ニトロ基、(18)オキソ基、または



(各基中、環Bは、(i)C 3～10 単環式もしくは二環式炭素環、または
 (ii)5～10員の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1
 個の硫黄原子を有する単環式もしくは二環式複素環を表わし、
 環Bは、(i)OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、OCOR⁸、OCONR⁶R⁷、CO
 5 OR⁸、CONR⁶R⁷、SR⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁶R⁷、ハロゲ
 ン原子、カルボキシル基、シアノ基およびニトロ基から選択される1～5個
 の基によって置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基
 またはC 2～8アルキニル基、(ii)OR⁵、(iii)NR⁶R⁷、(iv)COR⁸、(v)OC
 OR⁸、(vi)OCONR⁶R⁷、(vii)COOR⁸、(viii)CONR⁶R⁷、(ix)SR⁹、
 10 (x)SOR⁸、(xi)SO₂R⁸、(xii)SO₂NR⁶R⁷、(xiii)ハロゲン原子、(xiv)カル
 ボキシル基、(xv)シアノ基、(xvi)ニトロ基、および(xvii)オキソ基から選ばれる
 1～5個の基（各基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）によっ
 て置換されてもよく、
 R⁵は、(i)水素原子、(ii)OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁸、OCOR¹⁸、OC
 15 ONR¹⁶R¹⁷、COOR¹⁸、CONR¹⁶R¹⁷、SR¹⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、
 SO₂NR⁶R⁷、環C、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基およびニト
 ロ基から選択される1～5個の基によって置換されてもよいC 1～8アルキ
 ル基、C 2～8アルケニル基もしくはC 2～8アルキニル基、(iii)－S i (R
 10) ₃、または(iv)環Cを表わし、
 20 R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、(i)水素原子、または(ii)－D¹－D²を表
 わし
 (基中、D¹は、(a)単結合、(b)－C (O) －、(c)－C (O) O－、または(d)
 －SO₂－を表わし、
 D²は、(a)環Cによって置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アル
 25 ケニル基もしくはC 2～8アルキニル基、または(b)環Cを表わし、
 環Cは、(a)C 3～10 単環式もしくは二環式炭素環、または

(b) 5～10員の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を有する単環式もしくは二環式複素環を表わし、

環Cは、C 1～8アルキル基、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁸、OCOR¹⁸、OCONR¹⁶R¹⁷、COOR¹⁸、CONR¹⁶R¹⁷、SR¹⁹、SOR¹⁸、
5 SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁶R¹⁷、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる1～5個の基によって置換されてもよい。)、

R⁸は、(i)環Cによって置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基もしくはC 2～8アルキニル基、または(ii)環Cを表わし、

10 R⁹は、

(i)水素原子、(ii)OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁸、OCOR¹⁸、OCONR¹⁶R¹⁷、COOR¹⁸、CONR¹⁶R¹⁷、SR¹⁹、SOR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁶R¹⁷、ハロゲン原子および環Cから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基もしくはC 15 2～8アルキニル基、または(iii)環Bを表わし、

複数のR¹⁰は、それぞれ独立してC 1～8アルキル基、またはフェニル基を表わし、

R¹⁵およびR¹⁹は、それぞれ独立してC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、またはC 2～8アシル基を表わし、

20 R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立して(i)C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基、または(ii)C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、ハロゲン原子、C 1～8アルコキシ基、C 2～8アルケニルオキシ基、またはC 2～8アルキニルオキシ基によって置換されてもよいフェニル基を表わし、

25 R¹⁸は、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基を表わし、rは2～4の整数を表わす。)を表わし、

m および n は、それぞれ独立して0または1～4の整数を表わし、
 R^3 は、
 (i)水素原子、(ii)環B、または
 (iii)環B、 OR^5 、 NR^6R^7 、 COR^8 、 $OCOR^8$ 、 $OCONR^6R^7$ 、 COO
 5 R^8 、 $CONR^6R^7$ 、 SR^9 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^6R^7$ 、ハロゲン
 原子、シアノ基およびニトロ基から選ばれる1～5個の基（各基中、すべて
 の記号は前記と同じ意味を表わす。）によって置換されてもよいC1～8ア
 ルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、
 R^4 は、水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～
 10 8アルキニル基を表わすか、
 R^3 と R^4 は、結合する窒素原子と一緒にになって、1個の窒素原子を含有し、
 さらに1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子
 を含有してもよい5～10員の単環または二環式複素環を形成してもよい
 （この複素環は、C1～8アルキル基、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、 COR^{18} 、 O
 15 COR^{18} 、 $OCONR^{16}R^{17}$ 、 $COOR^{18}$ 、 $CONR^{16}R^{17}$ 、 SR^{19} 、 S
 OR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 $SO_2NR^{16}R^{17}$ 、ハロゲン原子、カルボキシル基、シ
 アノ基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる1～5個の基によって置換さ
 れてもよい。）；
 ただし、
 20 (1) 1-(N-2-ジメチルアミノエチル-N-メチルカルバモイル)-4
 フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
 (2) 1-シクロヘキシカルバモイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テ
 トライドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
 (3) 7-メトキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
 25 ドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
 (4) 1-ブチルカルバモイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒド

ロ-1H-1-ベンズアゼピン、

(5) 1-プロピルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、

(6) 7-アセチル-1-メチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、

(7) 1-メチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、

(8) 1-カルバモイル-3-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、

10 (9) N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3, 4-ジヒドロ-N-メチル-2-フェニル-1, 5-ベンズオキサゼピン-5 (2H)-カルボキシアミドは除く]で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、
(2) 一般式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するMBR拮抗剤、

15 (3) 一般式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法、および
(4) 一般式(I)で示される化合物からなるMBR拮抗剤を用いることを特徴とする、ストレスにより誘発あるいは増悪・再燃される疾患の治療および/または予防剤に関する。

20 一般式(I)中、C1~8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体を意味する。
一般式(I)中、C2~8アルケニルとは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびその異性体を意味する。

25 一般式(I)中、C2~8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびその異性体を意味する。

ニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびその異性体を表わす。

一般式（I）中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を表わす。

5 一般式（I）中、C1～4アルキレンとは、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンを表わす。

一般式（I）中、C2～4アルケニレンとは、ビニレン、プロペニレンおよびブテニレンを表わす。

10 一般式（I）中、C1～8アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシおよびその異性体を意味する。

一般式（I）中、C2～8アルケニルオキシとは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシおよびその異性体を意味する。

15 一般式（I）中、C2～8アルキニルオキシとは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシおよびその異性体を表わす。

一般式（I）中、環Aを表わすC5～8単環式炭素環とは、C5～8単環式芳香族炭素環、およびその一部もしくは全部が飽和した炭素環を表わす。

20 C5～8単環式芳香族炭素環、およびその一部もしくは全部が飽和した炭素環としては、例えば、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロヘキセン、シクロオクテン、シクロヘキサジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタトリエンなどが
25 挙げられる。

一般式（I）中、環Aを表わす1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子

および／または1個の硫黄原子を含む5～8員の単環式複素環とは、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～8員の単環式複素環アリール、およびその一部もしくは全部が飽和した環を表わす。

5 1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～8員の単環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、アゾシン、ジアゾシン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピンなどが挙げられる。

前記した1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～8員の単環式複素環で一部もしくは全部が飽和した環とは、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンなどが挙げられる。

一般式（I）中、環Bおよび環Cを表わすC3～10の単環式および二環

式炭素環としては、C 3～10 単環式または二環式の芳香族炭素環、およびその一部もしくは全部が飽和したものを表わす。

C 3～10 単環式または二環式の芳香族炭素環およびその一部もしくは全部が飽和したものとしては、例えば、ベンゼン、シクロプロパン、シクロブ
5 タン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘ
10 プテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエ
ン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シク
ロノナジエン、シクロデカジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタト
15 リエン、シクロノナトリエン、シクロデカトリエン、ペントレン、インダン、
インデン、ナフタレン、アズレン、ペーヒドロペントレン、ペーヒドロイン
デン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペーヒドロナフタレ
ン、ペーヒドロアズレンなどが挙げられる。

R³とR⁴が結合する窒素原子と一緒にになって形成する1個の窒素原子を含
15 有し、さらに1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫
黄原子を含有してもよい5～10員の単環または二環式複素環としては、1
個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および
／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～10員の単環または二環式複
素環アリールおよびその一部または全部が飽和したものを表わす。

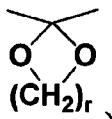
20 1個の窒素原子を含有し、さらに1個の窒素原子、1個の酸素原子および
／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～10員の単環または二環式複
素環アリールとしては、例えば、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾー
ル、ピロール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、
25 プリン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリ
ン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミ
ジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジ

ン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

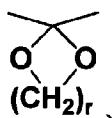
5 本発明中的一般式 (I) で示される化合物中の基はいずれも好ましいが、特に好ましくは、以下の基を有する化合物である。

A環としては、C 5～8炭素環または5～8員複素環のいずれも好ましいが、特にC 5～6炭素環、5～6員の複素環が好ましく、更にC 5～6炭素環としてはベンゼン、シクロヘキサジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサン、シクロヘキサヘキサン、シクロヘキサヘキサヘキサンが好ましく、5～6員の複素環としてはピリジン、チオフェン、フラン、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾールが好ましい。

10 R¹としては、いずれも好ましいが、更に好ましくは、置換されてもよいC 1～8アルキル基、OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、CONR⁶R⁷、COOR⁸、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、



15 および置換されてもよい環Bである。特に好ましくは、置換されてもよいC 1～8アルキル基、OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、CONR⁶R⁷、COOR⁸、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、オキソ基、



20 および置換されてもよい環Bである。

R²としては、いずれも好ましいが、更に好ましくは、置換されてもよいC 1～8アルキル基、OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、CONR⁶R⁷、COOR⁸、

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基および置換されてもよい環Bである。置換されてもよいC 1～8アルキル基、OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、CONR⁶R⁷、COOR⁸、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基および置換されてもよい環Bである。

5 R¹およびR²中の環Bとしては、いずれも好ましいが、特にC 5～8炭素環および5～8員複素環が好ましい。具体的には、フェニル、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロヘプタン、チオフェン、フラン、ピロール、ピロリジン、ピペリジン、ペーヒドロアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサゾール、イミダゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンが好ましい。

10 R³としては、いずれも好ましいが、より好ましくは、
(i)水素原子、(ii)置換されてもよい環Bおよび(iii)置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基である。

R³中のC 1～8アルキル基およびC 2～8アルケニル基の置換基として好ましくは、置換されてもよい環B、OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、CONR⁶R⁷、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基である。

15 R³に含まれる環Bの置換基として好ましくは、置換されてもよいC 1～8アルキル基、OR⁵、NR⁶R⁷、COOR⁸、SR⁹、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、カルボキシル基である。

20 R⁴としては、いずれも好ましいが、より好ましくは、水素原子またはC 1～8アルキル基であり、更に好ましく、は水素原子またはC 1～4アルキル基である。

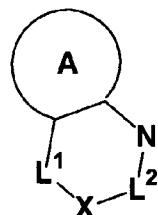
25 また、R³とR⁴が結合する窒素原子と一緒にになって形成する5～6員の複素環も好ましい。かかる環として好ましくは、特にピペリジン、ピペラジンおよびイミダゾールである。

Wとしては、酸素原子、硫黄原子のいずれも好ましいが、酸素原子がより好ましい。

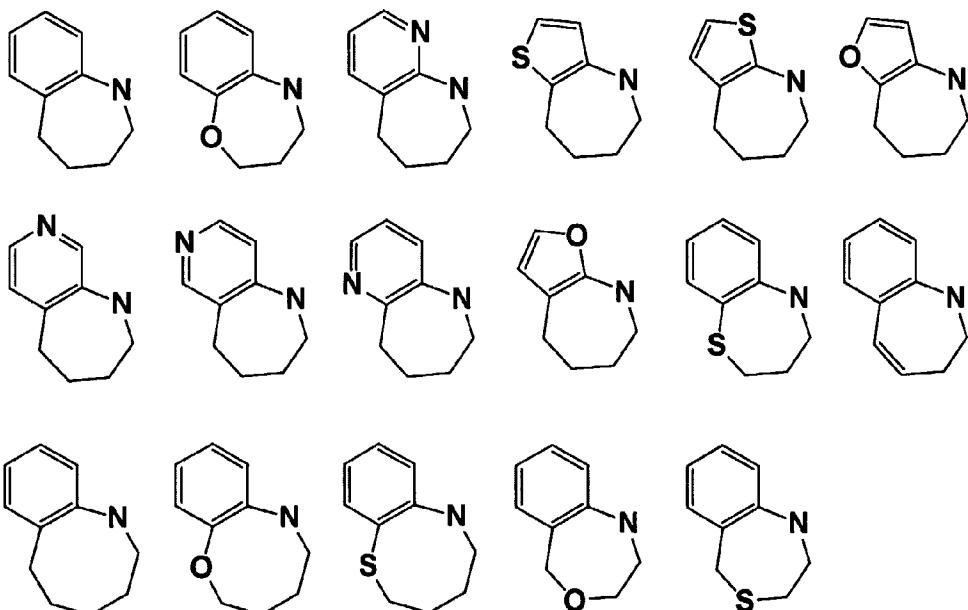
R^3 に含まれる環Bとしては、いずれも好ましいが、特に、ベンゼン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペントン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオキサジエン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ジヒドロピリジン、インドール、ジヒドロインドール、ピロリジン、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキソールが好ましい。

10 L^1 および L^2 の炭素数の合計は、3および4のいずれも好ましいが、特に3が好ましい。

X としては、いずれも好ましいが、特に $-CH_2-$ または $-O-$ が好ましい。

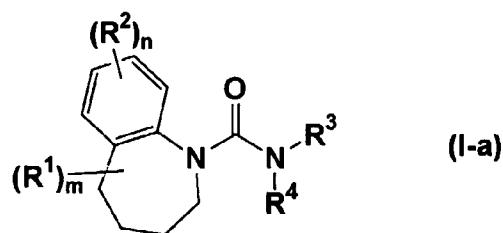


で表わされる環のうち好ましいものとしては例えば、



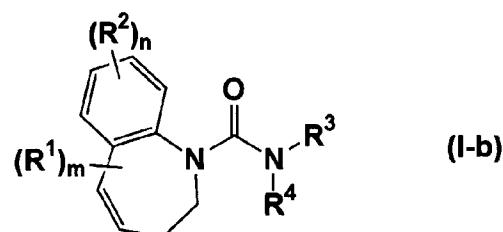
で示される環である。

本発明中、好ましい化合物としては、以下の一般式 (I-a)



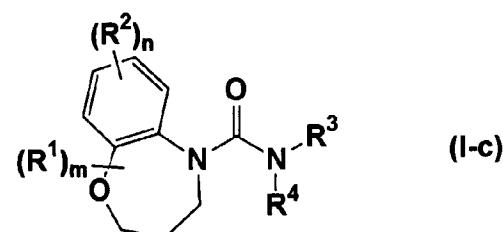
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一

般式 (I-b)



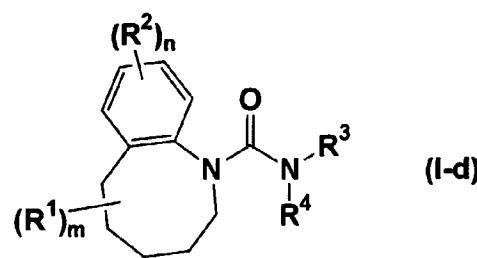
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一

般式 (I-c) 、

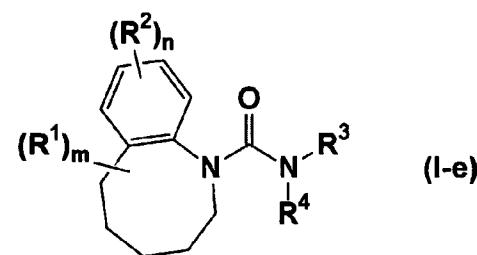


10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一

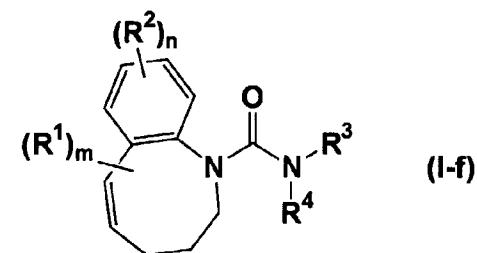
般式 (I-d)



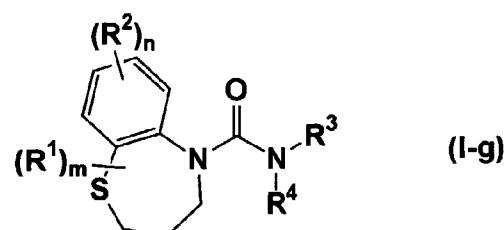
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-e)



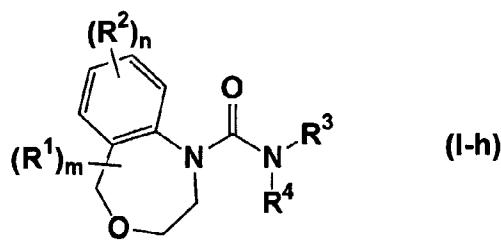
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-f)



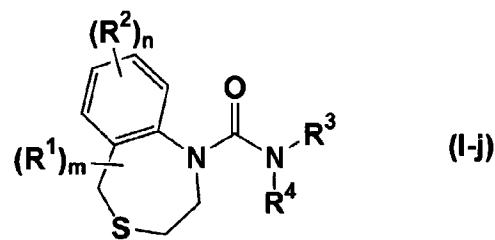
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-g)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-h)

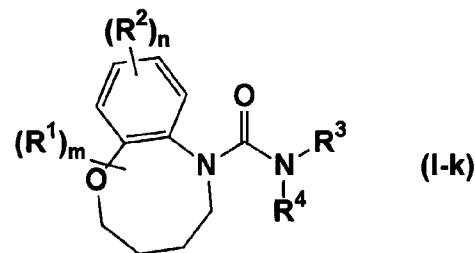


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) 、一般式 (I-j)

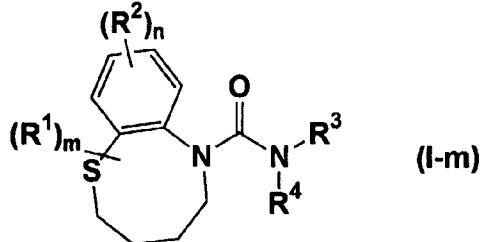


5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-k)



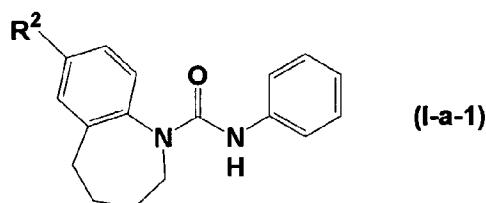
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-m)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) が挙げられる。

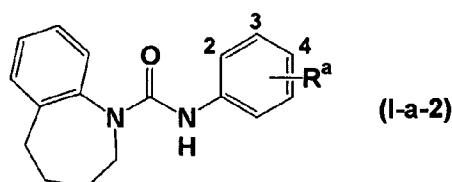
具体的には、後述する実施例で示される化合物および以下の表 1～5 に示される化合物が好ましい。以下の表 1～5 においては一般式 (I-a) で示される化合物の例を示すが、一般式 (I-b) 乃至 (I-m) で示される化合物においても同様の基を有する化合物が好ましい。以下の表中、各基の前につけられた数字は、置換位置を表わす。例えば、3-CH₃とは、3 位に置換したメチル基を表わす。

表1



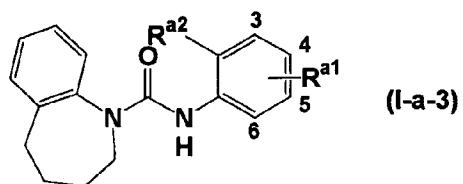
番号	R ²
1	H
2	CH ₃
3	OH
4	OCH ₃
5	NH ₂
6	NHCH ₃
7	N(CH ₃) ₂
8	NO ₂
9	F
10	Cl

表2



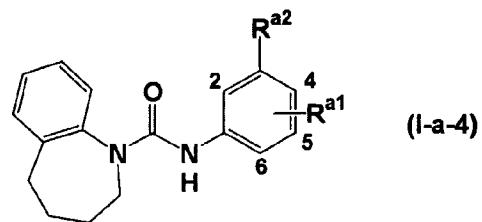
番号	R ^a	番号	R ^a
1	H	9	3-NO ₂
2	2-CH ₃	10	3-F
3	2-OCH ₃	11	3-Cl
4	2-NO ₂	12	4-CH ₃
5	2-F	13	4-OCH ₃
6	2-Cl	14	4-NO ₂
7	3-CH ₃	15	4-F
8	3-OCH ₃	16	4-Cl

表3



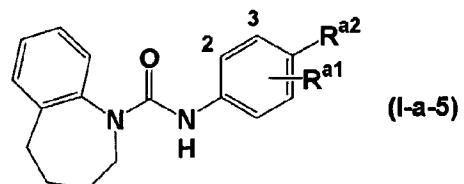
番号	R ^{a1}	R ^{a2}	番号	R ^{a1}	R ^{a2}	番号	R ^{a1}	R ^{a2}
1-1	H	OH	2-1	H	NH ₂	3-1	H	NHCH ₃
1-2	3-CH ₃	OH	2-2	3-CH ₃	NH ₂	3-2	3-CH ₃	NHCH ₃
1-3	3-OCH ₃	OH	2-3	3-OCH ₃	NH ₂	3-3	3-OCH ₃	NHCH ₃
1-4	3-NO ₂	OH	2-4	3-NO ₂	NH ₂	3-4	3-NO ₂	NHCH ₃
1-5	3-F	OH	2-5	3-F	NH ₂	3-5	3-F	NHCH ₃
1-6	3-Cl	OH	2-6	3-Cl	NH ₂	3-6	3-Cl	NHCH ₃
1-7	4-CH ₃	OH	2-7	4-CH ₃	NH ₂	3-7	4-CH ₃	NHCH ₃
1-8	4-OCH ₃	OH	2-8	4-OCH ₃	NH ₂	3-8	4-OCH ₃	NHCH ₃
1-9	4-NO ₂	OH	2-9	4-NO ₂	NH ₂	3-9	4-NO ₂	NHCH ₃
1-10	4-F	OH	2-10	4-F	NH ₂	3-10	4-F	NHCH ₃
1-11	4-Cl	OH	2-11	4-Cl	NH ₂	3-11	4-Cl	NHCH ₃
1-12	5-CH ₃	OH	2-12	5-CH ₃	NH ₂	3-12	5-CH ₃	NHCH ₃
1-13	5-OCH ₃	OH	2-13	5-OCH ₃	NH ₂	3-13	5-OCH ₃	NHCH ₃
1-14	5-NO ₂	OH	2-14	5-NO ₂	NH ₂	3-14	5-NO ₂	NHCH ₃
1-15	5-F	OH	2-15	5-F	NH ₂	3-15	5-F	NHCH ₃
1-16	5-Cl	OH	2-16	5-Cl	NH ₂	3-16	5-Cl	NHCH ₃
1-17	6-CH ₃	OH	2-17	6-CH ₃	NH ₂	3-17	6-CH ₃	NHCH ₃
1-18	6-OCH ₃	OH	2-18	6-OCH ₃	NH ₂	3-18	6-OCH ₃	NHCH ₃
1-19	6-NO ₂	OH	2-19	6-NO ₂	NH ₂	3-19	6-NO ₂	NHCH ₃
1-20	6-F	OH	2-20	6-F	NH ₂	3-20	6-F	NHCH ₃
1-21	6-Cl	OH	2-21	6-Cl	NH ₂	3-21	6-Cl	NHCH ₃

表4



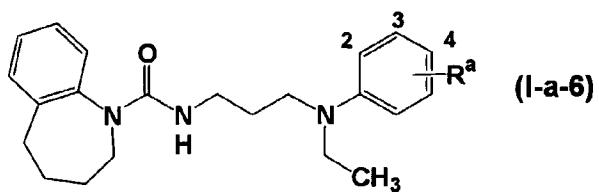
番号	R ^{a1}	R ^{a2}	番号	R ^{a1}	R ^{a2}	番号	R ^{a1}	R ^{a2}
1-1	H	OH	2-1	H	NH ₂	3-1	H	NHCH ₃
1-2	2-CH ₃	OH	2-2	2-CH ₃	NH ₂	3-2	2-CH ₃	NHCH ₃
1-3	2-OCH ₃	OH	2-3	2-OCH ₃	NH ₂	3-3	2-OCH ₃	NHCH ₃
1-4	2-NO ₂	OH	2-4	2-NO ₂	NH ₂	3-4	2-NO ₂	NHCH ₃
1-5	2-F	OH	2-5	2-F	NH ₂	3-5	2-F	NHCH ₃
1-6	2-Cl	OH	2-6	2-Cl	NH ₂	3-6	2-Cl	NHCH ₃
1-7	4-CH ₃	OH	2-7	4-CH ₃	NH ₂	3-7	4-CH ₃	NHCH ₃
1-8	4-OCH ₃	OH	2-8	4-OCH ₃	NH ₂	3-8	4-OCH ₃	NHCH ₃
1-9	4-NO ₂	OH	2-9	4-NO ₂	NH ₂	3-9	4-NO ₂	NHCH ₃
1-10	4-F	OH	2-10	4-F	NH ₂	3-10	4-F	NHCH ₃
1-11	4-Cl	OH	2-11	4-Cl	NH ₂	3-11	4-Cl	NHCH ₃
1-12	5-CH ₃	OH	2-12	5-CH ₃	NH ₂	3-12	5-CH ₃	NHCH ₃
1-13	5-OCH ₃	OH	2-13	5-OCH ₃	NH ₂	3-13	5-OCH ₃	NHCH ₃
1-14	5-NO ₂	OH	2-14	5-NO ₂	NH ₂	3-14	5-NO ₂	NHCH ₃
1-15	5-F	OH	2-15	5-F	NH ₂	3-15	5-F	NHCH ₃
1-16	5-Cl	OH	2-16	5-Cl	NH ₂	3-16	5-Cl	NHCH ₃
1-17	6-CH ₃	OH	2-17	6-CH ₃	NH ₂	3-17	6-CH ₃	NHCH ₃
1-18	6-OCH ₃	OH	2-18	6-OCH ₃	NH ₂	3-18	6-OCH ₃	NHCH ₃
1-19	6-NO ₂	OH	2-19	6-NO ₂	NH ₂	3-19	6-NO ₂	NHCH ₃
1-20	6-F	OH	2-20	6-F	NH ₂	3-20	6-F	NHCH ₃
1-21	6-Cl	OH	2-21	6-Cl	NH ₂	3-21	6-Cl	NHCH ₃

表5



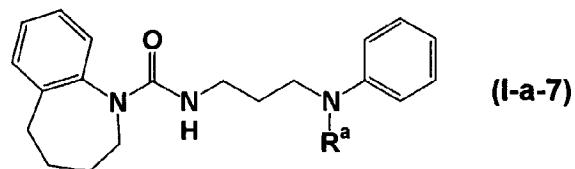
番号	R ^{a1}	R ^{a2}	番号	R ^{a1}	R ^{a2}	番号	R ^{a1}	R ^{a2}
1-1	H	OH	2-1	H	NH ₂	3-1	H	NHCH ₃
1-2	2-CH ₃	OH	2-2	2-CH ₃	NH ₂	3-2	2-CH ₃	NHCH ₃
1-3	2-OCH ₃	OH	2-3	2-OCH ₃	NH ₂	3-3	2-OCH ₃	NHCH ₃
1-4	2-NO ₂	OH	2-4	2-NO ₂	NH ₂	3-4	2-NO ₂	NHCH ₃
1-5	2-F	OH	2-5	2-F	NH ₂	3-5	2-F	NHCH ₃
1-6	2-Cl	OH	2-6	2-Cl	NH ₂	3-6	2-Cl	NHCH ₃
1-7	3-CH ₃	OH	2-7	3-CH ₃	NH ₂	3-7	3-CH ₃	NHCH ₃
1-8	3-OCH ₃	OH	2-8	3-OCH ₃	NH ₂	3-8	3-OCH ₃	NHCH ₃
1-9	3-NO ₂	OH	2-9	3-NO ₂	NH ₂	3-9	3-NO ₂	NHCH ₃
1-10	3-F	OH	2-10	3-F	NH ₂	3-10	3-F	NHCH ₃
1-11	3-Cl	OH	2-11	3-Cl	NH ₂	3-11	3-Cl	NHCH ₃

表 6



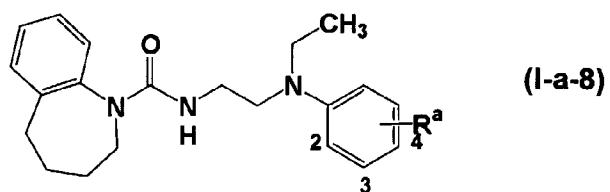
番号	R ^a	番号	R ^a
1	H	17	2-NH ₂
2	2-CH ₃	18	2-CN
3	2-OCH ₃	19	2-NHCH ₃
4	2-NO ₂	20	2-COOH
5	2-F	21	2-OH
6	2-Cl	22	3-NH ₂
7	3-CH ₃	23	3-CN
8	3-OCH ₃	24	3-NHCH ₃
9	3-NO ₂	25	3-COOH
10	3-F	26	3-OH
11	3-Cl	27	4-NH ₂
12	4-CH ₃	28	4-CN
13	4-OCH ₃	29	4-NHCH ₃
14	4-NO ₂	30	4-COOH
15	4-F	31	4-OH
16	4-Cl	32	4-COOCH ₃

表7



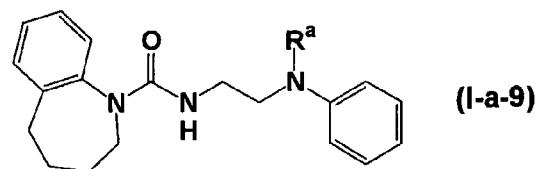
番号	R ^a
1	H
2	CH ₃
3	CH ₂ CH ₃
4	CH(CH ₃) ₂
5	Ph
6	CH ₂ Ph

表 8



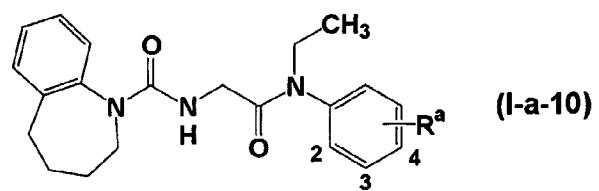
番号	R ^a	番号	R ^a
1	H	17	2-NH ₂
2	2-CH ₃	18	2-CN
3	2-OCH ₃	19	2-NHCH ₃
4	2-NO ₂	20	2-COOH
5	2-F	21	2-OH
6	2-Cl	22	3-NH ₂
7	3-CH ₃	23	3-CN
8	3-OCH ₃	24	3-NHCH ₃
9	3-NO ₂	25	3-COOH
10	3-F	26	3-OH
11	3-Cl	27	4-NH ₂
12	4-CH ₃	28	4-CN
13	4-OCH ₃	29	4-NHCH ₃
14	4-NO ₂	30	4-COOH
15	4-F	31	4-OH
16	4-Cl	32	4-COOCH ₃

表9



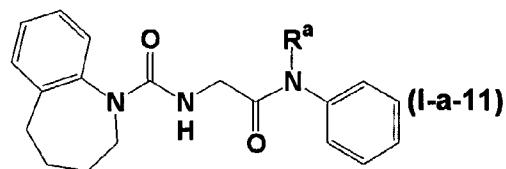
番号	R ^a
1	H
2	CH ₃
3	CH ₂ CH ₃
4	CH(CH ₃) ₂
5	Ph
6	CH ₂ Ph

表10



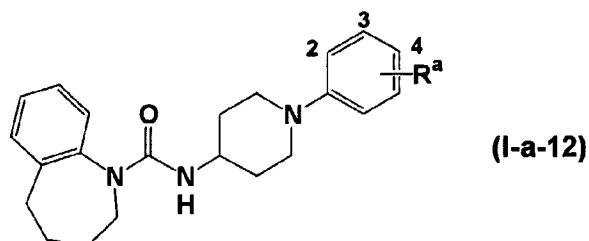
番号	R ^a	番号	R ^a
1	H	17	2-NH ₂
2	2-CH ₃	18	2-CN
3	2-OCH ₃	19	2-NHCH ₃
4	2-NO ₂	20	2-COOH
5	2-F	21	2-OH
6	2-Cl	22	3-NH ₂
7	3-CH ₃	23	3-CN
8	3-OCH ₃	24	3-NHCH ₃
9	3-NO ₂	25	3-COOH
10	3-F	26	3-OH
11	3-Cl	27	4-NH ₂
12	4-CH ₃	28	4-CN
13	4-OCH ₃	29	4-NHCH ₃
14	4-NO ₂	30	4-COOH
15	4-F	31	4-OH
16	4-Cl	32	4-COOCH ₃

表1.1



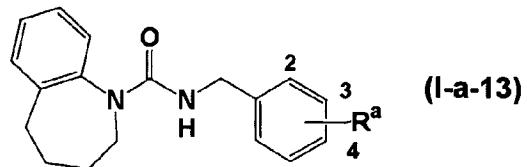
番号	R ^a
1	H
2	CH ₃
3	CH ₂ CH ₃
4	CH(CH ₃) ₂
5	Ph
6	CH ₂ Ph

表1.2



番号	R ^a	番号	R ^a
1	H	17	2-NH ₂
2	2-CH ₃	18	2-CN
3	2-OCH ₃	19	2-NHCH ₃
4	2-NO ₂	20	2-COOH
5	2-F	21	2-OH
6	2-Cl	22	3-NH ₂
7	3-CH ₃	23	3-CN
8	3-OCH ₃	24	3-NHCH ₃
9	3-NO ₂	25	3-COOH
10	3-F	26	3-OH
11	3-Cl	27	4-NH ₂
12	4-CH ₃	28	4-CN
13	4-OCH ₃	29	4-NHCH ₃
14	4-NO ₂	30	4-COOH
15	4-F	31	4-OH
16	4-Cl	32	4-COOCH ₃

表13

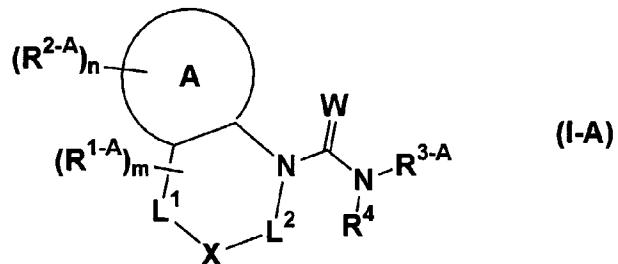


番号	R ^a	番号	R ^a
1	H	17	2-NH ₂
2	2-CH ₃	18	2-CN
3	2-OCH ₃	19	2-NHCH ₃
4	2-NO ₂	20	2-COOH
5	2-F	21	2-OH
6	2-Cl	22	3-NH ₂
7	3-CH ₃	23	3-CN
8	3-OCH ₃	24	3-NHCH ₃
9	3-NO ₂	25	3-COOH
10	3-F	26	3-OH
11	3-Cl	27	4-NH ₂
12	4-CH ₃	28	4-CN
13	4-OCH ₃	29	4-NHCH ₃
14	4-NO ₂	30	4-COOH
15	4-F	31	4-OH
16	4-Cl	32	4-COOCH ₃

[本発明化合物の製造方法]

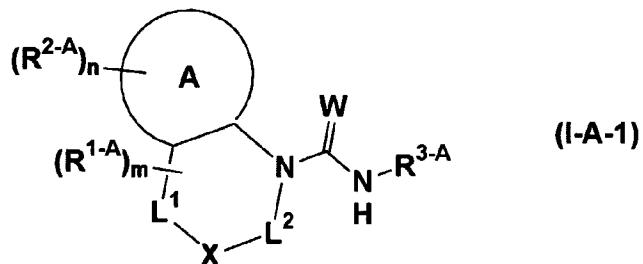
一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法に従って製造することができる。

[1] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれもフリーのアミノ基、水酸基、カルボキシル基またはメルカプト基を含まない化合物、すなわち一般式 (I-A)



(式中、 R^{1-A} 、 R^{2-A} 、 R^{3-A} はそれぞれ R^1 、 R^2 および R^3 と同じ意味を表わすが、いずれもフリーのアミノ基、水酸基、カルボキシル基またはメルカプト基を含有しない。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法に従って製造することができる。

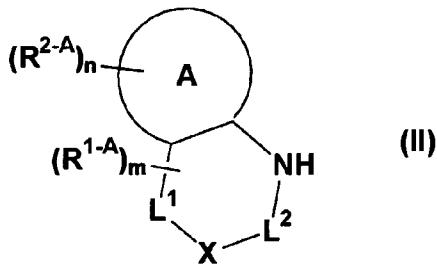
(1) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 R^4 が水素原子である化合物、すなわち一般式 (I-A-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、
(チオ) ウレア化反応によって製造することができる。
(チオ) ウレア化反応は、

(A) (チオ) イソシアネートを用いる反応または
 (B) (チオ) カルバモイルハライドを用いる反応によって行なうことができる。
 (A) (チオ) イソシアネートを用いる反応は、一般式 (II)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (III)



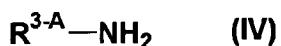
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される (チオ) イソシアネートを反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、有機溶媒（トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等）中、0℃～還流温度で行なうことができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

15 一般式 (III) で示される (チオ) イソシアネート化合物は公知であるか、または公知の方法（例えば、以下の (a) 、 (b) または (c) ）に従って製造することができる。

(a) 一般式 (III) で示される (チオ) イソシアネート化合物は、一般式 (IV)



20 (式中、R^{3-A}は前記と同じ意味を表わす。) で示されるアミン化合物とホス

ゲン化合物（ホスゲン、チオホスゲン、トリホスゲン（ビス（トリクロロメチル）カーボネート）など）を反応に付すことによって得ることができる。

この反応は公知であり、有機溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等）中、アミン化合物とホスゲン化合物を-20°C～

5 還流温度で反応させることによって行なうことができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

(b) 一般式 (III) で示される化合物のうち、Wが酸素原子である化合物、すなわちイソシアネート化合物は、転位反応を用いる反応によっても製造することができる。

10 転位反応としては、クルティウス転位、ホフマン転位、ロッセン転位、シユミット転位等が挙げられる。これらの反応は当業者にとって容易に理解できるものであるが、例えば、クルティウス転位を用いる反応は、一般式 (V)



(式中、R^{3-A}は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を不活性有機溶媒（トルエン、ベンゼン、キシレン等）中、塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等）およびジフェニルホスフォリルアジドの存在下で、60°C～還流温度で反応させることによってイソシアネート化合物を得ることができる。

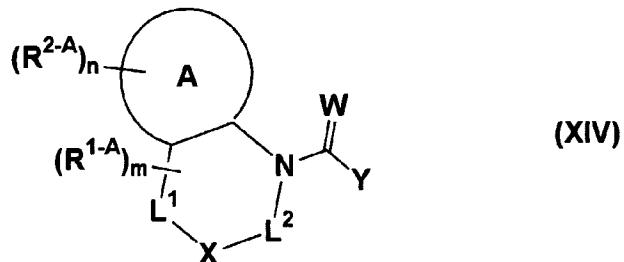
この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

20 (c) 一般式 (III) で示される（チオ）イソシアネート化合物は、一般式 (IV) で示されるアミン化合物をCDI（カルボニルジイミダゾール）またはTC DI（チオカルボニルジイミダゾール）の存在下、不活性有機溶媒（酢酸エチル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど）中、-20°C～還流温度で反応させることによって得ることができる
25 きる。

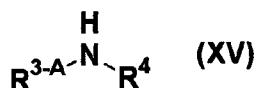
この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

(a)、(b) または (c) の方法によって得られた一般式 (III) で示される (チオ) イソシアネート化合物は、単離後または系中で一般式 (II) で示される化合物との反応に付して一般式 (I-A-1) で示される化合物の製造に供することができる。

5 (B) (チオ) カルバモイルハライドを用いる方法は、一般式 (XIV)



(式中、Yはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される (チオ) カルバモイルハライドと一般式 (XV)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるアミン化合物を反応に付すことによって行なうことができる。

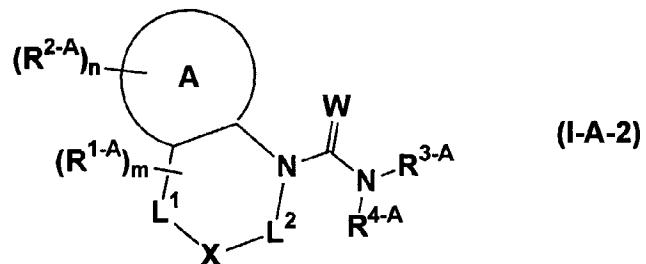
この反応は公知であり、例えば、一般式 (XIV) で示される化合物を塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (XV) で示される化合物と有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、0℃～還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

または、一般式 (XIV) で示される化合物を有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水または水

酸化ナトリウム溶液等)を用いて、一般式(XV)で示される化合物と0～還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

一般式(XIV)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、ホスゲン化合物(ホスゲン、チオホスゲン、トリホスゲン(ビス(トリクロロメチル)カーボネート)等)および塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、-20℃～還流温度で反応させることによって製造することができる。

10 (2) 一般式(I-A)で示される化合物のうち、R⁴がC1～8アルキル基である化合物、すなわち一般式(I-A-2)

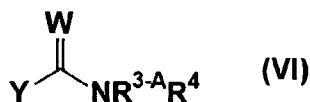


(式中、R^{4-A}はC1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I-A-1)で示される化合物をN-アルキル化反応に付すことによって製造することができる。

N-アルキル化反応は、アルキル化剤(ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル等)および塩基(水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等)の存在下または非存在下、-78℃～還流温度で反応させることによって行なわれる。

20 この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

(3) 一般式(I-A)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物と一般式(VI)

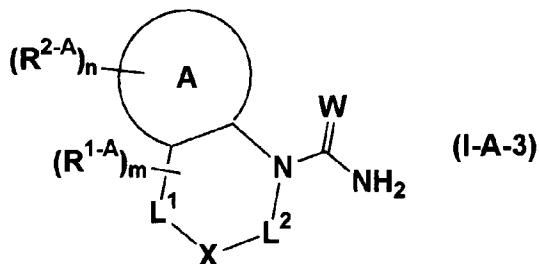


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることによっても製造することができる。

この反応は、三級アミン（（ピリジン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、不活性有機溶媒（ピリジン、ジメチルアミノピリジン等）中または無溶媒で、0°C～還流温度で行なうことができる。

この反応は、不活性気体雰囲気下、無水条件下で行なうことが好ましい。

(4) 一般式 (I-A) で示される化合物のうち、R³およびR⁴がともに水素原子である化合物、すなわち一般式 (I-A-3)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物をシアン酸ナトリウムと反応させることによって製造することができる。

この反応は、不活性有機溶媒（アセトニトリル等）中、60°C～還流温度で行なうことができる。

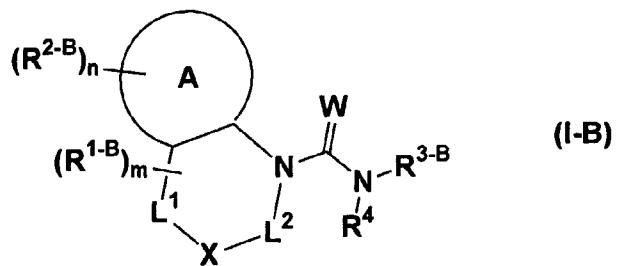
この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

または、一般式 (XIV) で示される化合物を有機溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、炭酸アンモニウムと0°C～還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

20 きる。

[2] 一般式 (I) で示される化合物のうち、少なくとも一つのフリーのア

ミノ基、水酸基、カルボキシル基またはメルカプト基を含有する化合物、すなわち一般式 (I-B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

5 一般式 (I-A) で示される化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシル基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、ジフェニルメチル基、アセチル基があげられる。

アミノ基、水酸基、カルボキシル基およびメルカプト基の保護基としては、上記以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

アミノ基、水酸基、カルボキシル基またはメルカプト基の保護基の各脱保護反応はよく知られており、例えば、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- 2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 5 3) 加水素分解による脱保護反応、
- 4) シリル含有基の脱保護反応等が挙げられる。

これらの方針を具体的に説明すると、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、有機アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン等）または四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムフルオライドなど）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0℃～40℃の温度で行なわれる。
- 2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0℃～100℃の温度で行なわれる。
- 3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノールなど）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒など）中、触媒（パラジウム

ムー炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0°C~200°Cの温度で行なわれる。

なお、アミノ基を有する化合物は、ニトロ基を有する化合物を上記の加水素分解反応に付すことによっても製造することができる。

4) シリル含有基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0°C~40°Cの温度で行なわれる。

[3] 一般式(I)で示される化合物のうち、R¹のうち少なくとも一つがオキソ基である化合物は、相当する化合物(R¹の一つがヒドロキシ基である化合物)を酸化反応に付すことによっても製造することができる。

酸化反応は公知であり、例えば

(1) スワン酸化(Swern Oxidation)を用いる方法、
(2) デスマーチン試薬(Dess-Martin Reagent)を用いる方法、
15 (3) テンポ試薬(TEMPO Reagent)を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) スワン酸化を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン等)中、オキザリルクロライドとジメチルスルホキシドを-78°Cで反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに20 三級アミン(トリエチルアミン等)と-78~20°Cで反応させることにより行なわれる。

(2) デスマーチン試薬を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン等)中、デスマーチン試薬(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン)の存在下、0~40°Cで反応させることにより行なわれる。

(3) テンポ試薬を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒(クロロホルム

ム、塩化メチレン等) 中、テンポ試薬 (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル) およびヨードベンゼンジアセテートの存在下、20~60°Cで反応させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

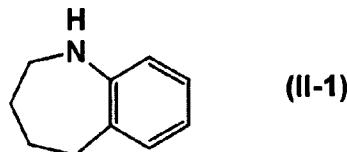
この酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールをケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ酸化、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) による酸化、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる酸化または「Comprehensive Organic Transformations」 (VCH Publishers, Inc., (1989) 604-614) に記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることであるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いる高速クロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

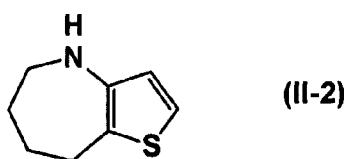
本反応におけるその他の出発物質及び各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

20 例え、一般式 (II) で示される化合物のうち、式 (II-1)

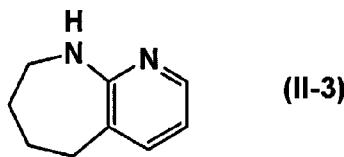


で示される化合物は、CAS No. 4424-20-8 として知られている。

また、式 (II-2)



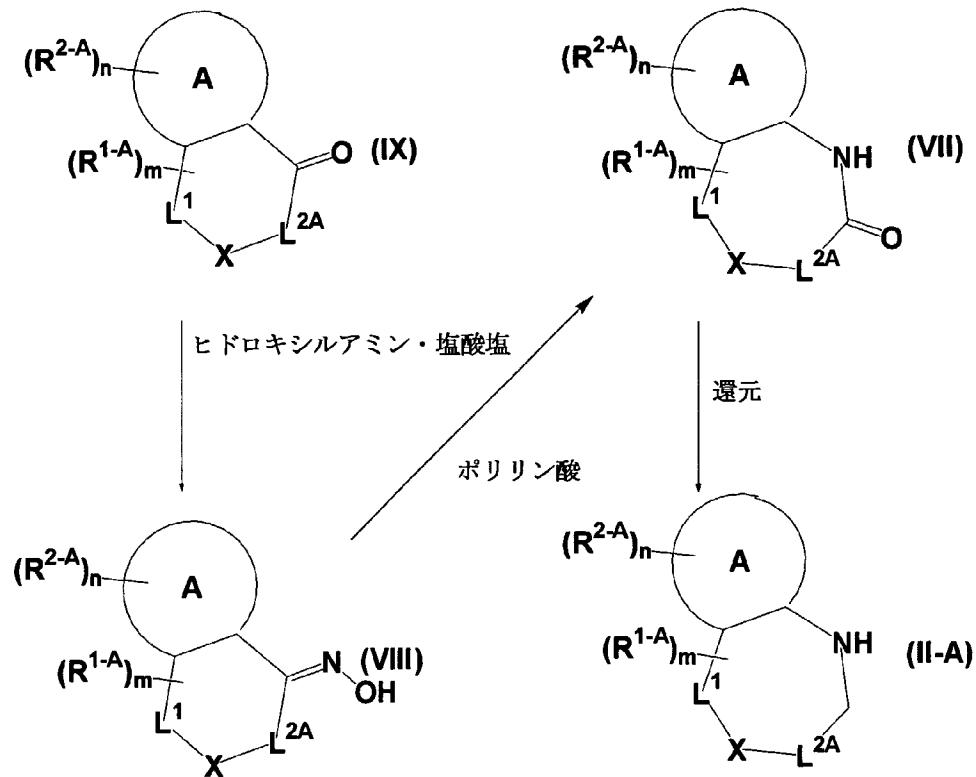
および、式 (II-3)



で示される化合物は、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 695-698 に示される方法ま
5 たはそれと同様の方法によって製造することができる。

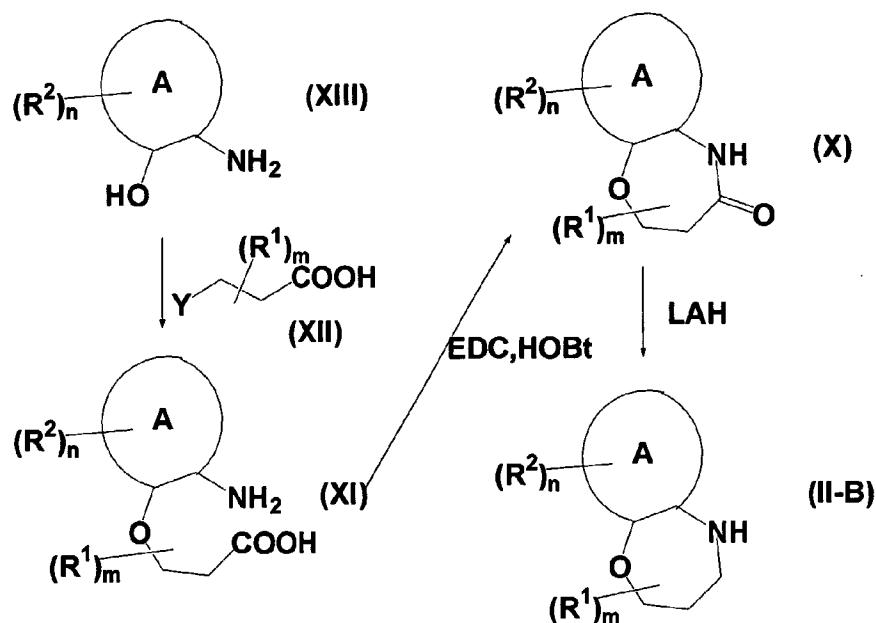
その他一般式 (II) で示される化合物は、例えば以下の反応工程式に示され
る方法や *J.C.S.* 1957, 2312、*J.C.S.* 1961, 3989、*J. Med. Chem.* 2000, 4388-4397 に
示される方法、または後記の実施例に示される方法に従って製造するこ
ができる。

10 例えれば、 L^1 および L^2 が構成する環の窒素原子にメチレン基が隣接する化
合物、すなわち一般式 (II-A) で示される化合物は、反応工程式 1 に示される
方法に従って製造することができる。

反応工程式 1

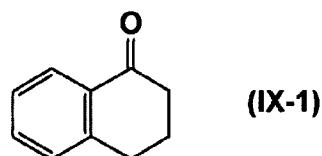
反応工程式中、 $-L^{2A}$ および隣接するメチレン基を合わせて L^2 を構成し、
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

また、例えば、 L^1 が単結合、 X が酸素原子、 L^2 がトリメチレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (II-B) で示される化合物は、以下の反応工程式で示される方法で製造することができる。

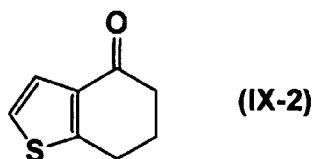
反応工程式 2

反応工程式中、LAHは水素化リチウムアルミニウムを表わし、EDCは
 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩
 酸塩を表わし、HOEtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表わし、そ
 5 の他の記号は前記と同じ意味を表わす。

出発化合物として用いられる化合物のうち、例えば、一般式 (IX) で示さ
 れる化合物のうち、式 (IX-1)



で示される化合物は、CAS No. 529-30-4 として知られている。また、式 (IX-
 10 2)



で示される化合物は、CAS No. 13414-95-4 として知られている。

一般式 (III) 、 (IV) 、 (V) 、 (VI) 、 (IX) 、 (XII) 、 (XIII) および (XV) で示される化合物は、それら自体公知であるか、または公知の方法に従って製造することができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、上記の方法以外にも実施例に記載した方法またはそれと同様の方法によっても製造することができる。

[塩]

一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。

薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩などが挙げられる。

アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。これらの適当な例としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウムなど）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）の塩、アンモニウム（テトラメチルアンモニウムなど）の塩、薬学的に許容される有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミンなど）の塩が挙げられる。

酸付加塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、

クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式（I）で示される本発明化合物およびその塩は、公知の方法
5 により溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノールなど）との溶媒和物が挙げられる。

〔薬理活性〕

10 本発明は、ストレッサーにより増大したジアゼパム結合阻害たんぱく質（Diazepam binding inhibitor；DBI）およびその代謝産物にMBR上で拮抗し、MBRを介する過剰なニューロステロイド産生を抑制することにより興奮性・抑制性情報伝達のバランスを正常な状態に戻す作用、すなわちMBR拮抗作用を有する物質を提供する。

15 本発明はさらに、MBR拮抗作用を有する物質を有効成分とし、ストレスに起因する疾患の予防および／または治療剤を提供する。

本発明は、MBRに作用してストレス状態時の異常なステロイド産生の増大を抑制する物質を有効成分として含む、ストレッサーにより誘発あるいは増悪・再燃される疾患の予防及び／又は治療剤を提供する。

20 一般式（I）で示される本発明化合物は、MBRに作用してMBRアゴニストによるニューロステロイド産生増大を抑制する作用を有する。その結果として、本発明化合物は、ストレッサー負荷により増大したニューロステロイド産生を抑制するとともに、ニューロステロイドによって変化した興奮性・抑制性情報伝達のバランスを回復して、神経・免疫・内分泌系の働きを
25 回復させる作用を有する。

生体にストレッサーが加えられると、グリア細胞のミトコンドリアにおい

てMBRを介するプレグネノロンの産生が増大することにより、その代謝物である各種ニューステロイド量も増大する。ニューステロイドはその種類により様々な受容体、イオンチャネルの機能を正あるいは負に調節するので、興奮性および抑制性情報伝達系のバランスが崩れることにより、これら5の神経系によって様々な調節されている神経系、免疫系、内分泌系の活動も変化し、各種ストレス関連疾患が引き起こされる。本発明の医薬は、特にMBRが活性化しニューステロイド産生が異常に増大した場合においてその産生を抑制するとともに、神経・免疫・内分泌系の機能を回復させる。

本発明に係る化合物は、MBRに結合することができ、この受容体に結合10してニューステロイド産生を増大させるようなMBRアゴニスト〔例えば、FGIN 2-[2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジヘキシルアセトアミド: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **262**, 971-978, 1992〕に対して競合的アンタゴニストとして作用する。本発明に係る化合物は、MBRに対してアンタゴニストとして作用し、内因性のMBRリガンドによるステロイド産生増大作用に拮抗することにより、抗ストレス作用15を発揮するものと考えられる。

従って、本発明に係る化合物は、(a) MBRアゴニストによるステロイド産生を抑制する作用によって特徴づけられるものであり、このステロイド産生抑制作用に基づいて、(b) ニューステロイドを減少させ、興奮性および抑制性情報伝達系のバランスを正常な状態に戻す作用を有することにより、抗ストレス作用を発現することを特徴としている。なお、上記特徴の確認手段は本明細書中に記載されている。

また、本発明に係る化合物はMBR拮抗活性を有し、ステロイド産生を抑制することによって興奮性・抑制性情報伝達のバランスを正常な状態に戻し、25神経・免疫・内分泌系の機能を回復させることで、ストレッサーにより誘発あるいは増悪・再燃される疾患の予防および/または治療を有効に達成する

ことができる。MBR拮抗剤としての作用の確認手段およびMBR拮抗剤の抗ストレス作用の確認手段は本明細書の実験例に具体的に説明されている。

一般式（I）で示される本発明化合物がMBR拮抗活性を有することおよびストレスに起因する疾患に有効であることは、以下の実験によって証明さ
5 れた。

以下の実験例中、「PK11195」はMBR選択的リガンド [1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-N-(1-メチルプロピル)-3-イソキノリンカルボキサミド: Eur. J. Pharmacol., 119, 153-167, 1985] を示し、「FG
10 IN1-27」は [2-[2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジヘキシルアセトアミド: J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 971-978, 1992] を示す。

実験例1：受容体結合実験

ラット脳膜標品を用いて、MBRに対する化合物の親和性を検討した。ウ
15 イスター（Wistar）系雄性ラットを断頭して全脳を摘出した後、小脳を取り除
いた。氷冷した550mmol/lトリス-塩酸緩衝液（pH7.4）を加えて
ホモジナイズした後、12,000g、4°Cで20分間遠心し、上清を除去した。得
られた沈渣を同様にして洗いこんだ後、50mmol/lトリス-塩酸緩衝
液（pH7.4）に再懸濁して約1mg/mlとなるように調整したものを、結
20 合実験に用いるラット脳膜標品とした。結合実験はMBR選択的リガンドと
して [³H]PK11195を用いて行なった。

飽和実験において全結合量を求める場合は、膜標品、種々の濃度の [³H]
PK11195、最終濃度0.5v0.1%のジメチルスルホキシド（DMSO）
および50mmol/lトリス-塩酸緩衝液（pH7.4）を混和し（全量20
25 0μl）、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める
場合は、DMSOの代わりに最終濃度20μmol/lのPK11195を

加えて1時間インキュベーションした。ハーベスターを用いて0.3%ポリエチレンイミンで前処置したG F／Bフィルター上に急速ろ過し、50 mmol／1トリス-塩酸緩衝液(pH7.4)で2回洗浄した。フィルターを乾燥後、放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。結合実験により
 5 得られたデータについて、解析ソフトK E L L (Ver.6, BIOSOFT)を用いてスキャッチャード(Scatchard)解析を行ない、解離定数(K_D 値)を求めた。

競合実験において全結合量を求める場合は、膜標品、最終濃度1nmol／1の $[^3\text{H}]$ PK11195、最終濃度0.5volo%のDMSOおよび50mmol／1トリス-塩酸緩衝液(pH7.4)を混和し(全量200μl)、
 10 室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、DMSOのかわりに最終濃度20μmol／1のPK11195を加え、また本発明化合物の親和性を求める場合はDMSOの代わりに最終濃度10pmol／1～1μmol／1の本発明化合物のDMSO溶液を加えてインキュベーションした。1時間後に、上記の方法で吸引ろ過し、フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。得られたデータから、 $[^3\text{H}]$ PK11195の特異的結合量を50%にまで抑制するために必要な本発明化合物の濃度(IC_{50} 値)を求めた。阻害定数(K_i 値)は、 K_D 値と IC_{50} 値を用いてチェン(Cheng)とブルソフ(Prusoff)の式(Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108, 1973)に従い算出した。表6に本発明の化合物の K_i 値を示した。この結果によれば、本発明の化合物がMBRに高い親和性を有することは明らかである。

表 6

実施例番号	K_i (nM)
7 (5)	5.5
7 (18)	0.09
14	32

実験例 2：ラット副腎皮質由来ミトコンドリアにおけるプレグネノロン測定

ラット副腎皮質由来ミトコンドリアを用いて本発明の化合物のステロイド産生能を評価した。

SD系雄性ラットにシクロヘキシミド 20 mg / ml 溶液 (1 ml) を腹腔内投与し、その 5 分後に 10 IU / ml のアドレノコルチコトロピックホルモン (ACTH) 溶液 (0.3 ml) を腹腔内投与した。ACTH 投与 20 分後に頸椎脱臼を行ない、直ちに両側副腎皮質を摘出した。採取した副腎皮質をバッファー A (組成：トリス塩酸 5.0 mmol / l ; ショ糖 25.0 mmol / l) 中でホモジナイズした後、2,000 g、4 °C で 3 分間遠心した。得られた上清を 12,500 g、4 °C で 10 分間遠心し、沈渣をバッファー A に再懸濁し、12,500 g、4 °C で 10 分間遠心した。得られた沈渣をもう一度同様にして洗いこみ、沈渣をバッファー B (組成：ショ糖 25.0 mmol / l ; リン酸カリウムバッファー 1.0 mmol / l ; トリエタノールアミン 1.5 mmol / l ; 塩化カリウム 2.0 mmol / l ; 塩化マグネシウム 5 mmol / l ; トリロスタン：1.0 μmol / l ; SU 10603：1.0 μmol / l) に懸濁し、実験に用いた。リンゴ酸 (1.50 mmol / l) 、β-NADP⁺ (5 mmol / l) および本発明化合物を含む全量 2.5 μl のアッセイバッファーを 37 °C で 5 分間インキュベーションした。その後、別に 37 °C で 5 分間インキュベーションしておいたバッファー B に懸濁したラット副腎皮質由来粗ミトコンドリア画分を 2.25 μl 添加し、さらに 37 °C で 10 分間インキュベーションしてプレグネノロンを産生させた (化合物の最終濃度：1 μmol / l)。インキュベーション後エタノール (1 ml) を加えて反応を停止し、n-ヘキサン (1.25 ml) を加えて抽出後、蒸発乾固した。残渣をバッファー C (組成：0.1% ゼラチン；リン酸緩衝塩類溶液) に溶解し、これを 12,000 g で 5 分間遠心し、回収した上清を測定用サンプルとして定量した。[³H] プレグネノロン (10000 cpm ; 100 μl) 、抗プレグネノロン抗体 (ICN

Biomedicals Inc. ; 100 μ l)、サンプル (100 μ l) を混和し、4°Cで一晩反応させた。反応後、デキストラン/チャコール (200 μ l) を加えてよく混和し、氷上で10分間放置した後、1,000g、4°Cで10分間遠心し、上清の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。サンプル中
5 のプレグネノロンは検量線から算出した。この結果、FGIN1-27処置群のプレグネノロン産生量はDMSO処置群よりも多かったが、本発明化合物処置群はDMSO処置群とほぼ同じであった。この結果から、FGIN1-27はDMSO処置群よりプレグネノロン産生を増大させるMBRアゴニストであるが、本発明化合物はDMSO処置群のプレグネノロン産生に影響
10 しないことが判明した。

実験例3：ラット副腎皮質由来ミトコンドリアにおけるMBR拮抗活性の測定

実験例2に記載した方法で、1 nmol/1のFGIN1-27によるプレグネノロン産生増大に対する本発明化合物の作用を検討した結果、本発明化合物はMBRアゴニストのステロイド産生作用に拮抗することが判明した。

実験例4：ストレッサー負荷による脳内プレグネノロン含量増大に対する本発明化合物の影響

20 ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを用い、心理的ストレッサーを負荷した (Brain Res., 641, 21-28, 1994)。中央にプラットホームを設けた容器に約10 cmの深さまで水を貯めた。無処置群のラットは、投与およびストレッサーを負荷されずに、一方、ストレッサー負荷群のラットは、媒体あるいは化合物を経口投与した30分後にラットをプラットホームにのせてストレッサー
25 負荷し、開始1時間後に、マイクロウェイブ・アプリケーター (室町機械株式会社) でマイクロウェーブを照射 (出力: 約 6.5 kW, 照射時間: 0.96s) し

た後、両側海馬を摘出し重量を測定した。海馬をつぶし、これに内部標準物質 (D_4 -プレグネノロン 20 ng)，水 (1 ml)，ジエチルエーテル/n-ヘキサン (9 : 1) (3 ml) を加えて攪拌した。超音波破碎後、再度攪拌、3,000 rpmで5分間遠心し、有機層をパストールピペットで新しいチューブへ移した。水相を再度ジエチルエーテル/n-ヘキサン (9 : 1, 3 ml) で抽出操作を行ない、有機層を先の抽出溶液とあわせた。減圧乾固後、残渣を 150 μl の水/アセトニトリル (1 : 9) で再溶解し、液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC-MS) により測定した。測定条件を以下に示す。

LC (液体クロマトグラフィー) : ヒューレットパッカード シリーズ 1100、カラム : Inertsil ODS-3, 3 μm, 2.1^φ × 100 mm、温度 : 室温、移動相 : 5 mmol/l CH₃CO₂NH₄/MeCN (10 : 90)、流速 : 0.2 ml/min、注入量 : 40 μl。

MS (質量分析) : Quattro II (Micromass)、イオン化法 : 常圧化学イオン化 (APCI)、positive ; Corona : 3.4 kV、Sheath gas : N₂ (50 l/hr)、

Source temperature : 180°C、Probe temperature : 550°C、Detection : プレグネノロン (Pregnenolone) : m/z 317.2 (cone : 10 V)、 D_4 -プレグネノロン (D_4 -pregnenolone) : m/z 321.2 (cone : 10 V)。

その結果、ストレッサーを負荷した媒体処置群のラット海馬内プレグネノロン含量は、ストレッサーを負荷しなかった時に比較して有意に増加した。一方、本発明化合物を 3~30 mg/kg で経口投与した群では、ストレッ

サーによるプレグネノロン含量の増大は有意に抑制された。この結果は本発明化合物が、ストレス状態時の脳内ニューロステロイド産生量の増大を抑制することを示している。

5 実験例 5：MBR拮抗剤の抗ストレス作用の検討

ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを用い、心理的ストレッサーを負荷した (Brain Res., 641, 21-28, 1994)。中央にプラットホームを設けた容器に約 10 cm の深さまで水を貯めた。媒体あるいは本発明化合物を経口投与した 30 分後にストレッサー負荷を開始し、1 時間後に脱糞数を数えた (各群 10 匹)。10 投与および、ストレッサーを負荷しなかったラットは 1 時間にほとんど脱糞をすることはなかった。一方、ストレッサー負荷した媒体処置群には顕著な脱糞が認められた。しかし、本発明化合物は媒体処置群より有意に脱糞数を抑制することが判明した。この結果によれば、MBR拮抗剤である本発明化合物が抗ストレス作用を有することが明らかである。

15 [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

産業上の利用可能性

20 [医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、MBR に拮抗する作用を有するため、ストレッサーによって誘発あるいは増悪・再燃される疾患等の予防および／または治療に有用であると考えられる。

ストレッサーによって誘発あるいは増悪・再燃される疾患としては、例えば、消化器疾患 (機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢

性肝炎、慢性膵炎など）、循環器系疾患（本態性高血圧、本態性低血圧、（神経性）狭心症、不整脈、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまいなど）、内分泌・代謝系疾患（神経性食思不振症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖など）、呼吸器系疾患（気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患など）、
5 神経・筋肉系疾患（偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害、解離性障害、パニック障害、不安、抑うつ、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、神経症、自律神経失調症、反応性うつ病、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙性斜頸など）、
10 皮膚系疾患（慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚搔痒症、円形脱毛症、全身性エリスマトーデスなど）、外科系疾患（術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症など）、整形外科系疾患（関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風など）、泌尿器・生殖系疾患（神経性頻尿（過敏性膀胱）、
15 夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンス、前立腺症、尿道症候群など）、婦人科系疾患（更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産など）、眼科系疾患（眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障など）、耳鼻咽喉科系疾患（耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声症など）、
20 歯科・口腔外科系疾患（頸関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしりなど）、癌などが挙げられる。

一般式（I）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

25 および／または

- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤と

して投与してもよい。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投5与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定10されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式（I）で示される化合物の過敏性腸症候群に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、抗不安薬（ベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン15系など）、抗うつ薬（モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取込み阻害薬（S N R I、S S R I）、ドパミン（D 2）拮抗薬、C R F拮抗薬、 β 3作動薬、ニューロテンシン拮抗薬、N K 1拮抗薬、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬など）、抗コリン薬、親和性ポリアクリル樹脂、止痢薬、粘膜麻痺薬、膨張性下剤、塩類下剤、線維製剤、整腸薬、自律神経調節薬、カルシウム拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、セロトニン拮抗薬（5-H T₃拮抗薬、5-H T₄拮抗薬）、セロトニン作動薬（5-H T₄作動薬、5-H T_{1A}作動薬）、消化管機能調整薬（C C K-A拮抗薬、 β 3作動薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、N K₁拮抗薬、N K₂拮抗薬、5-H T_{1A}作動薬、ムスカリノン作動薬、5-リポキシゲナーゼ阻25害、C R F拮抗薬）などが挙げられる。

例えば、一般式（I）で示される化合物の胃・十二指腸潰瘍に対する予防

および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、制酸薬、ヒスタミン（H₂）受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、消化性潰瘍用剤（防御因子増強薬、抗ペプシン薬、プロスタグランジン誘導体、メサラジン、サラゾスルファピリジンなど）、抗コリン薬、胃粘膜麻酔薬、抗不安薬、ドパミン拮抗薬などが挙げられる。

15 例えば、一般式（I）で示される化合物の潰瘍性大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、メサラジン、サラゾスルファピリジン、消化管潰瘍用剤、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、抗酸化薬、L T B₄拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、メタロプロテアーゼ阻害剤などが挙げられる。

20 例えば、一般式（I）で示される化合物の胆道ジスキネジーに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、セルレイン、鎮痙薬、COMT（カテコール-0-メチルトランスフェラーゼ）阻害薬、コリン作動薬、抗コリン薬、抗不安薬、利胆薬、抗うつ薬、CCK-A拮抗薬などが挙げられる。

25 例えば、一般式（I）で示される化合物の空気嚥下症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、整腸薬、抗不安薬、自律神経調整薬、線維製剤、消化酵素剤、ガス吸着剤、腸管運動促進薬などが挙げられる。

30 例えば、一般式（I）で示される化合物の慢性肝炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、肝水解物製剤、ポリエンホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロパゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害剤などが挙げられる。

例えば、一般式（I）で示される化合物の慢性膵炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、蛋白分解酵素阻害剤、胃酸分泌抑制薬、鎮痙薬（COMT阻害剤、抗セロトニン薬など）、非ステロイド性消炎鎮痛薬、中枢性鎮痛薬、鎮静薬、消化酵素剤、
5 制酸薬、H₂受容体拮抗薬、抗うつ薬、胃粘膜局所麻酔薬、消化管機能調整薬（CCK-A拮抗薬）などが挙げられる。

例えば、一般式（I）で示される化合物の食道痙攣に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、食道運動機能調整薬、抗不安薬、自律神経調整薬などが挙げられる。

10 例えば、一般式（I）で示される化合物の胃アトニーに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、消化管機能促進薬、消化酵素剤、精神安定薬などが挙げられる。

15 例えば、一般式（I）で示される化合物の機能性消化不良症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、制酸薬、H₂受容体拮抗薬、消化器機能調節薬、消化管機能促進薬、抗不安薬、精神安定薬、消化酵素薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、ドパミン拮抗薬などが挙げられる。

抗不安薬としては、ジアゼパム、オキサゾラム、フルタゾラム、アルプラゾラム、ロフラゼプ酸エチル、トフィソバムなどが挙げられる。

20 三環式抗うつ薬としては、アミトリピチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリピチリン、アモキサピンなどが挙げられる。

四環式抗うつ薬としては、マプロチリン、ミアンセリンなどが挙げられる。

制酸薬としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミニウムなどが挙げられる。

25 H₂受容体拮抗薬としては、例えば、ファモチジン、ラニチジン、シメチジンなどが挙げられる。

プロトンポンプ阻害薬としては、例えば、オメプラゾールなどが挙げられる。

ムスカリン受容体拮抗薬としては、例えば、塩酸ピレンゼピンなどが挙げられる。

5 防御因子増強薬としては、例えば、スクラルファート、アルジオキサ、テブレノン、塩酸セトラキサート、オルノプロスチルなどが挙げられる。

抗ペプシン薬としては、例えば、スクラルファートなどが挙げられる。

プロスタグランジン誘導体としては、例えば、オルノプロスチル、ミソプロストールなどが挙げられる。

10 抗コリン薬としては、例えば、臭化メベンゾレート、臭化イプラトロピウムなどが挙げられる。

ステロイド薬としては、例えば、プレドニゾロンなどが挙げられる。

局所麻酔薬としては、例えば、塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカインなどが挙げられる。

15 免疫抑制薬としては、例えば、シクロスボリン、タクロリムス、アザチオプリンなどが挙げられる。

自律神経調整薬としては、例えば、 γ オリザノールなどが挙げられる。

利胆薬としては、例えば、ウルソデスオキシコール酸などが挙げられる。

20 消化器機能調節薬としては、例えば、メトクロプラミド、ドンペリドン、マレイン酸トリメブチンなどが挙げられる。

消化管機能促進薬としては、例えば、シサブリド、塩酸ベタネコールなどが挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

25 また、一般式 (I) で示される化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、

現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の

5 形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、10 静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

15 一般式（I）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの中活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、25 ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン

酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シリップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および/または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

5 スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

10

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および参考例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所および T L C に示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

15 NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

式中、T B S は、*t*-ブチルジメチルシリル基を表わし、T s は、トルエンスルホニル基を表わす。

20

参考例 1

4- [(2-エトキシカルボニルフェニル) アミノ] -4-オキソブタン酸 2-アミノ安息香酸エチル (4.96 g) のトルエン溶液に無水コハク酸 (3.0 g) を加え、115°Cで攪拌した。反応混合物を室温で終夜放置し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) および水で抽出し、水層に 1 N 塩酸を加えて pH 2 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.57 g) を得た。

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 11.25 (b, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考例 2

N - (2 - エトキシカルボニルフェニル) - 3 - エトキシカルボニルプロパンアミド

参考例 1 で製造した化合物 (6.29 g) のエタノール (50 ml) 溶液に氷冷下、チオニルクロライド (1.9 ml) を滴下し、混合物を 3 時間室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (5.10 g) を得た。

TLC : R_f 0.26 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 11.19 (b, 1H), 8.69 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21-4.10 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考例 3

5 - ヒドロキシ - 4 - エトキシカルボニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 2 - オン

水素化ナトリウム (4.18 g) のトルエン (5 m 1) -N, N-ジメチルホルムアミド (2 m 1) 懸濁液に参考例 2 で製造した化合物 (5.10 g) のトルエン (1 2 m 1) -N, N-ジメチルホルムアミド (3 m 1) 溶液を氷冷下滴下し、混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、そこへ酢酸 (8 5 m 1) および水 (2 0 m 1) を加え析出物をろ取後乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.64 g) を得た。

TLC : R_f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.55 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (q, 10 J = 6.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

参考例 4

2, 5-ジオキゾ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 15 参考例 3 で製造した化合物 (3.64 g) のジメチルスルホキシド (5 0 m 1) 溶液に水 (0.56 m 1) を加え、混合物を 155 °C で 4 時間半攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸で抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、以下の物性値を有する標題化合物 20 (1.40 g) を得た。

TLC : R_f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.06 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H)。

25 参考例 5

5-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼビ

ン

水素化リチウムアルミニウム (190 mg) のジエチルエーテル (5 mL) 懸濁液に、参考例4で製造した化合物 (175 mg) を加え、混合物を還流した。反応混合物を室温に冷却し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) 5 を加えた。析出物をろ別後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:2→1:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (121 mg) を得た。

TLC: R_f 0.38 (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) ;
 NMR: (CDCl₃): δ 7.27 (dd, J=7 Hz, 2 Hz, 1H), 7.10 (td, J=7 Hz, 2 Hz, 1H),
 10 6.92 (td, J=7 Hz, 2 Hz, 1H), 4.79 (d, J=7 Hz, 1H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.97 (ddd, J=12 Hz, 9 Hz, 3 Hz, 1H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 1H)。

参考例6

5-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 15

参考例5で製造した化合物 (283 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.7 mL) 溶液に、イミダゾール (355 mg) およびt-ブチルジメチルシリルクロリド (393 mg) を加え、混合物を室温で90分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=9:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 20 (565 mg) を得た。

TLC: R_f 0.42 (n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1) ;
 NMR (CDCl₃): δ 7.52-7.48 (m, 1H), 7.06 (td, J=7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (td, J=7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.77 (td, J=9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H),
 25 1.70-1.50 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H)。

実施例 1

5 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニルカルバモイル - 2 ,
3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン

5 参考例 6 で製造した化合物 (560 mg) のトルエン溶液に、フェニルイソシアネート (250 mg) を加え、混合物を終夜還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (655 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.76 (bd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.37-7.16 (m, 6H),
7.04-6.94 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.80-4.53 (m, 1H), 2.72-2.60 (m,
1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.76-1.48 (m, 2H), 0.94 (bs, 9H), 0.06 (bs, 6H)。

15 実施例 2

5 - ヒドロキシ - 1 - フェニルカルバモイル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン

実施例 1 で製造した化合物 (676 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオライド (1 M, 2 ml) を加え、混合物を 5 時間半攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 2) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (459 mg) を得た。

TLC : R_f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.82-7.72 and 7.50-7.40 (b, 1H), 7.40-7.18 (b, 8H), 7.02-6.95
25 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 1H),
2.25-1.43 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H)。

実施例 3

5-クロロ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

5 実施例 2 で製造した化合物 (846 mg) の塩化メチレン (5 mL) 懸濁液に氷冷下、チオニルクロライド (0.44 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (8 10 79 mg) を得た。

TLC : R_f 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47-7.18 (m, 8H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.08 (bs, 1H), 5.30-5.00 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H)。

15

実施例 4

5-シアノ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 3 で製造した化合物 (291 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にシアノ化ナトリウム (126 mg) を加え、混合物を 6 0 °C で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (119 mg) を得た。

TLC : R_f 0.24 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.88-7.79 (m, 0.5H), 7.54-7.20 (m, 7.5H), 7.06-6.98 (m, 1H),
 6.19 (bs, 1H), 4.96-4.84 (m, 0.5H), 4.72-4.60 (m, 0.5H), 4.20-4.01 (m, 1H), 2.81-2.58
 (m, 1H), 2.52-2.22 (m, 1.5H), 2.18-1.98 (m, 0.5H), 1.98-1.62 (m, 2H)。

5

実施例4 (1)

1-フェニルカルバモイル-5-ピロリジノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン・塩酸塩

シアン酸ナトリウムの代わりにピロリジンを用いて、実施例4で示される
 10 方法と同様に操作して、本発明化合物のフリービーを得た。得られた化合物に
 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液を加え、濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗
 浄し、以下の物性値を有する本発明化合物の塩酸塩を得た。

TLC : R_f 0.41 (塩化メチレン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H),
 15 7.42-7.36 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.39-4.27 (m,
 1H), 4.17-3.96 (m, 3H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H),
 2.50-1.85 (m, 7H), 1.36-1.18 (m, 1H)。

実施例5

20 5-メトキシメチルオキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-
 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例2で製造した化合物 (50 mg) のテトラヒドロフラン (0.2mL)
 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (37 μL) およびメトキシメチルク
 ロリド (16 μL) を加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、
 25 酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
 および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残

渣を n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (4.8 mg) を得た。

TLC : R_f 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.73-7.60 (b, 0.5H), 7.50-7.10 (b, 7.5H), 7.03-6.93 (b, 1H),

5 6.33-6.00 (b, 1H), 4.90-4.33 (b, 4H), 3.47-3.17 (b, 3H), 2.87-1.45 (m, 5H)。

参考例 7

5-フェノキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

10 参考例 5 で製造した化合物 (7.5 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液にフェノール (5.2 mg)、トリフェニルホスフィン (1.81 mg) およびジエチルアゾジカルボキシレート (4.0 % トルエン溶液, 3.00 mg) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 → 5 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (9.7 mg) を得た。

TLC : R_f 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.38-7.34 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.10 (td, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.96-6.77 (m, 3H), 5.33-5.27 (m, 1H), 5.00-4.60 (b, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H)。

20

実施例 6

5-フェノキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

参考例 7 で製造した化合物 (9.5 mg) のトルエン (1.0 mL) 溶液にフェニルイソシアネート (5.2 mg) を加え、混合物を終夜還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン :

酢酸エチル=5:1)で精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物(6.5mg)を得た。

TLC: R_f 0.22 (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.70-6.78 (m, 14H), 6.33 and 5.81 (bs, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H),
 5 4.82-4.60 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.70-2.10 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 2H)。

実施例6 (1)

1-フェニルカルバモイル-5-(2-フェニルカルバモイルオキシエチル
 オキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 10 相当する化合物を用いて実施例6で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.24 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);
 NMR (CDCl₃): δ 8.05-7.90 (bs, 1H), 7.50-6.65 (m, 14H), 6.37-6.03 (m, 1H),
 4.76-4.63 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.49-4.30 (m, 1H), 3.89-3.62 (m, 2H), 3.50-
 15 3.38 (m, 1H), 2.88-2.60 (m, 1H), 2.47-2.23 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H)。

参考例8

5-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロフラン-2-オン
 3-(4-フルオロベンゾイル)プロパン酸(51.2g)の1.5N水酸化ナトリウム
 20 リウム水溶液(174ml)に、50°Cで水素化ホウ素ナトリウム(10.4g)を加え、混合物を50°Cで15分間攪拌した。反応混合物に6N塩酸(110ml)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(46.7g)を得た。
 25 TLC: R_f 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);
 NMR (CDCl₃): δ 7.38-7.26 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 5.54-5.44 (m, 1H),

2.76-2.56 (m, 3H), 2.29-2.04 (m, 1H)。

参考例 9

7-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

参考例 8 で製造した化合物 (15.9 g) のフルオロベンゼン (50 ml) 溶液に室温でトリフルオロメタンスルホン酸 (39 ml) を加え、混合物を 75 °C で 1 時間加熱攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (16.3 g) を得た。

TLC : R_f 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.77 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.20-6.91 (m, 6H), 4.29-4.23 (m, 1H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H)。

15

参考例 10

7-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシイミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

参考例 9 で製造した化合物 (16.3 g) のメタノール (125 ml) 溶液にヒドロキシアミン・塩酸塩 (8.79 g) および炭酸水素ナトリウム (10.6 g) を加え、混合物を還流した。反応終了を確認後、反応混合物を濃縮した。残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (17.3 g) を得た。

TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.10 (br. s, 1H), 7.67 (dd, J = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.08-6.83

(m, 6H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.28-1.85 (m, 2H)。

参考例 1 1

8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン

85%リン酸 (180m1) に五酸化リン (260g) を加え、得られたポリリン酸を130°Cに加熱した後、そこへ参考例10で製造した化合物 (17.3g) を加え、混合物を5分間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (6.9g) を得た。

TLC : Rf 0.20 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.03 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.80-6.66 (m, 3H), 4.40-4.28 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 4H)。

15

参考例 1 2

8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

参考例11で製造した化合物 (6.93g) のテトラヒドロフラン (250m1) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (3.86g) を加え、混合物を1時間還流した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液および水を加えた後、セライトろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (6.03g) を得た。

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.19-7.09 (m, 2H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.52-6.38 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.24-2.96 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H)。

実施例 7

8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルカルバモイル
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

5 参考例 6 で製造した化合物の代わりに参考例 1 2 で製造した化合物を用いて実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.00 (m, 10H), 6.98-6.86 (m, 1H), 6.72-6.55 (m, 1H),
10 6.26 (brs, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.30-2.10
(m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H)。

なお、この化合物をHPLCを用いた光学分割に付し、以下の化合物（実施例 7-A および B）を得た。これらの化合物の絶対配置は未決定であるが、相当するエナンチオマーのどちらかであることを表わす。

15

実施例 7-A

(-) - 8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
TLC : R_f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.00 (m, 10H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.69-6.58 (m, 1H),
20 6.30-6.20 (m, 1H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 2.94-2.76 (m, 1H), 2.26-
2.08 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H) ;

[α]_D = -8.52 (c = 0.21, MeOH)。

25 実施例 7-B

(+) - 8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルカル

バモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.00 (m, 10H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H),
 6.31-6.20 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 2.94-2.76 (m, 1H), 2.26-
 5 2.08 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H) ;
 [α]_D = +11.4 (c = 0.21, MeOH)。

実施例7 (1) ~実施例7 (35)

相当する化合物を用いて (参考例8→) 参考例9→参考例10→参考例1
 10 1→参考例12→実施例7で示される方法と同様に操作して、以下の物性値
 を有する本発明化合物を得た。

実施例7 (1)

1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベ
 15 ンズアゼピン
 TLC : R_f 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.19 (m, 8H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.22 (bs, 1H), 4.80-4.60
 (m, 1H), 2.95-2.60 (m, 3H), 2.12-1.75 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 1H)。

20 実施例7 (2)

5-フェニル-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 -1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.43-6.95 (m, 13H), 6.68 (bd, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H),
 25 4.74-4.64 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.02-
 1.80 (m, 2H)。

実施例 7 (3)

8-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニルカルバモイル-2,
 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 5 TLC : R_f 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.00 (m, 11H), 6.66-6.55 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 4.74-4.62
 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H)。

実施例 7 (4)

10 1-エチルカルバモイル-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.20-7.01 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.90-6.78
 (m, 1H), 6.64-6.48 (m, 1H), 4.68-4.50 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H),
 15 3.34-3.18 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.14-
 1.00 (m, 3H)。

実施例 7 (5)

8-フルオロ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 20 -1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.21 (m, 5H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.17 (bs, 1H), 4.45-4.90
 (b, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.04-1.20 (m, 4H)。

25 実施例 7 (6)

8-メトキシメチルオキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-

テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.33-7.19 (m, 5H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.30 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.75-4.55 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.85-2.62 (m, 3H), 2.08-1.75 (m, 3H), 1.50-1.20
 5 (m, 1H)。

実施例 7 (7)
 6-メトキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 10 TLC : Rf 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.19 (m, 5H), 7.01-6.87 (m, 3H), 6.32-6.25 (bs, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45-3.31 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 1H)。

15 実施例 7 (8)
 7-メトキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : Rf 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.18 (m, 5H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H),
 20 6.79 (dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.25 (bs, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.46-1.28 (m, 1H)。

実施例 7 (9)
 25 1-(4-メトキシフェニルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.07 (bs, 1H), 4.80-4.54 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.00-2.54 (m, 3H), 2.13-1.71 (m, 3H), 1.53-1.20 (m, 1H)。

5

実施例 7 (10)

1-フェニルカルバモイル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン

TLC : R_f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.30 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 5H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.94 (brs, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.67-1.29 (m, 4H)。

実施例 7 (11)

1- (4-フルオロフェニルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.20 (m, 6H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.16 (brs, 1H), 4.76-4.61 (m, 1H), 2.89-2.59 (m, 3H), 2.09-1.72 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 1H)。

20

実施例 7 (12)

1-ベンジルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.33-7.18 (m, 10H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 2.82-2.45 (m, 3H), 2.04-1.72 (m, 3H), 1.49-1.19 (m, 1H)。

実施例 7 (1 3)

1 - (2-クロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
- 1H - 1-ベンズアゼピン
5 TLC : R_f 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 8.34-8.29 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 6H), 6.93 (brs, 1H), 6.92-6.86
(m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 2.96-2.65 (m, 3H), 2.12-1.78 (m, 3H), 1.52-1.28 (m, 1H)。

実施例 7 (1 4)

10 1 - (3-クロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
- 1H - 1-ベンズアゼピン
TLC : R_f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.40 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.15-7.12 (m, 2H),
6.97-6.93 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 2.90-2.61 (m, 3H), 2.09-1.77
15 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 1H)。

実施例 7 (1 5)

1 - (4-クロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
- 1H - 1-ベンズアゼピン
20 TLC : R_f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.38-7.15 (m, 8H), 6.21 (brs, 1H), 4.78-4.60 (m, 1H), 2.90-2.59
(m, 3H), 2.08-1.78 (m, 3H), 1.48-1.25 (m, 1H)。

実施例 7 (1 6)

25 1 - (2, 3-ジクロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.52 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.29 (dd, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (brs, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H) 2.93-2.68 (m, 3H), 2.10-1.69 (m, 3H) 1.53-1.30 (m, 1H)。

5

実施例7 (17)

1 - (2, 4-ジクロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.56 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 10 NMR (CDCl₃) : δ 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36-7.17 (m, 6H), 6.86 (brs, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 2.93-2.66 (m, 3H), 2.10-1.78 (m, 3H) 1.53-1.29 (m, 1H)。

実施例7 (18)

1 - (2, 6-ジクロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H) 7.08 (dd, J = 8.7 Hz, 7.5 Hz, 1H), 5.93 (brs, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.55-1.30 (m, 1H)。

20

実施例7 (19)

1 - (2, 5-ジクロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.62 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 25 NMR (CDCl₃) : δ 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H) 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 2.93-2.66

(m, 3H), 2.11-1.77 (m, 3H), 1.53-1.29 (m, 1H)。

実施例 7 (20)

1 - (3, 4-ジクロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 5
 TLC : R_f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.13 (dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (brs, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 2.90-2.61 (m, 3H), 2.08-1.77 (m, 3H), 1.53-1.25 (m, 1H)。

10

実施例 7 (21)

1 - (3, 5-ジクロロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.58 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.25 (m, 6H), 6.96 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.25 (brs, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 2.87-2.62 (m, 3H), 2.08-1.76 (m, 3H), 1.50-1.28 (m, 1H)。

実施例 7 (22)

1-シクロヘキシルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 20 TLC : R_f 0.34 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.29-7.15 (m, 4H), 4.79-4.37 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 2.81-2.40 (m, 3H), 2.05-1.67 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.39-1.22 (m, 3H), 1.16-0.84 (m, 3H)。

25

実施例 7 (23)

1 - (4-ニトロフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
- 1 H - 1 -ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.15-8.09 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 4H), 6.59
5 (brs, 1H), 4.73-4.61 (m, 1H), 2.89-2.68 (m, 3H), 2.10-1.79 (m, 3H), 1.50-1.29 (m,
1H)。

実施例 7 (24)

1 - (4-シアノフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
10 - 1 H - 1 -ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 4H), 6.44
(brs, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 2.90-2.63 (m, 3H), 2.10-1.78 (m, 3H), 1.52-1.25 (m,
1H)。

15

実施例 7 (25)

1 - (4-メチルフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
- 1 H - 1 -ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.25 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.13
20 (brs, 1H), 4.80-4.58 (m, 1H), 2.94-2.58 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10-1.71 (m, 3H),
1.51-1.22 (m, 1H)。

実施例 7 (26)

25 1-シクロヘンチルカルバモイル - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1 H -
1 -ベンズアゼピン

TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.29-7.14 (m, 4H), 4.74-4.31 (m, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H),
 2.81-2.32 (m, 3H), 2.08-1.66 (m, 5H), 1.59-1.03 (m, 7H)。

5 実施例7 (27)

1-イソプロピルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : Rf 0.35 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.29-7.15 (m, 4H), 4.84-4.23 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H),
 2.81-2.25 (m, 3H), 2.05-1.64 (m, 3H), 1.58-1.13 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

実施例7 (28)

1-ヘキシリカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 15 TLC : Rf 0.44 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.29-7.16 (m, 4H), 4.78-4.39 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 1H),
 3.24-3.03 (m, 2H), 2.82-2.43 (m, 3H), 2.06-1.69 (m, 3H), 1.45-1.14 (m, 9H), 0.85 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

20 実施例7 (29)

4-フェニルカルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[2, 3-f]-4-アゼピン
 TLC : Rf 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.08 (d, J=5.4 Hz, 1H),
 25 7.04-6.95 (m, 2H), 6.51 (bs, 1H), 4.0-3.4 (b, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H)。

実施例 7 (3 0)

8-ニトロ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

5 TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 3) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.14 (bs, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 3.83-3.44 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 1.90-1.53 (m, 4H)。

10 実施例 7 (3 1)

8-メチル-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.19 (m, 5H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.76-4.59 (br, 1H), 2.87-2.57 (br, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.08-1.72 (m, 3H), 1.45-1.22 (br, 1H)。

実施例 7 (3 2)

1-(4-ブロモフェニルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

NMR (CDCl₃) : δ 7.36-7.24 (m, 6H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.21 (brs, 1H), 4.75-4.53 (m, 1H), 2.95-2.53 (m, 3H), 2.15-1.73 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 1H)。

実施例 7 (3 3)

25 7-ベンジルオキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.49-7.18 (m, 10H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.7 Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 2.90-2.59 (m, 3H), 2.08-1.74 (m, 3H), 1.46-1.30 (m, 1H)。

5

実施例7 (34)

7-ベンジルオキシー-1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : Rf 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.49-7.32 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.97-6.83 (m, 4H), 6.20 (brs, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.69-4.58 (m, 1H), 2.85-2.60 (m, 3H), 2.06-1.76 (m, 3H), 1.59-1.22 (m, 1H)。

実施例7 (35)

7-クロロ-1-フェニルカルバモイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : Rf 0.23 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.22 (m, 7H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.17-6.10 (m, 1H), 4.85-4.42 (m, 1H), 2.90-2.52 (m, 3H), 2.06-1.73 (m, 3H), 1.59-1.22 (m, 1H)。

20

実施例8

8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-1-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (29mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 懸濁液に、氷冷下実施例7で製造した化合物 (271

mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.5m1) 溶液およびテトラヒドロフラン (1m1) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (4.5 μ l) を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 9:3 : 7) で精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1.49mg) を得た。

TLC : R_f 0.43 (トルエン : 酢酸エチル = 9:1) ;
 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.22-7.14 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 5H), 6.50 (td, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.4 Hz, 6.6 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (ddd, J = 13.8 Hz, 9.6 Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 1H)。

15 実施例 9

1-カルバモイル-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン
 参考例 1.2 で製造した化合物 (1.30mg) のアセトニトリル (1.5m1) 溶液にシアン酸ナトリウム (6.5mg) を加え、混合物を終夜還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (0.99mg) を得た。

TLC : R_f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1:3) ;
 25 NMR (CDCl₃) : δ 7.24-7.01 (m, 5H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 1H), 4.62-4.40 (m, 3H), 4.20-4.10 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.94-

1.74 (m, 2H)。

実施例 10

1-(N, N-ジメチルカルバモイル)-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

参考例 12 で製造した化合物 (148 mg) のピリジン (3 ml) 溶液にジメチルカルバモイルクロライド (55 μ l) を加え、混合物を 4 時間還流した。さらにジメチルカルバモイルクロライド (55 μ l) を加え、さらに 1 日間還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1) で精製後、残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (83 mg) を得た。

15 TLC : R_f 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.20-7.13 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.73-6.65 (m, 2H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 3H)。

20 実施例 11

1-フェニルアミノチオカルボニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

フェニルイソシアネートの代わりにフェニルチオイソシアネートを用いて実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.28 (m, 8H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.96 (brs, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 2H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.55-1.36 (m, 1H)。

5 実施例 1 2

1 - (2-シクロヘキシリエチルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン
 3 - シクロヘキシリルプロピオニ酸 (120 mg) のトルエン (3 ml) 溶液に室温下、ジフェニルホスフォリルアジド (0.17 ml) およびトリエチルアミン (0.11 ml) を加え、混合物を 120 °C で 90 分間還流した。反応混合物に 2, 3, 4, 5 - 1 H - テトラヒドロベンズアゼピン (114 mg) のトルエン (3 ml) 溶液を加え、さらに 3 時間 120 °C で還流した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (196 mg) を得た。

TLC : R_f 0.42 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.17 (m, 4H), 4.78-4.36 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.83-2.41 (m, 3H), 2.03-0.79 (m, 17H)。

20 実施例 1 2 (1) ~ 実施例 1 2 (23)

相当する化合物を用いて実施例 1 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 1 2 (1)

1 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.36-7.25 (m, 4H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1H) 6.09 (brs, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.78-4.51 (m, 1H), 2.89-2.57 (m, 3H), 2.08-1.69 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 1H)。

5

実施例 1 2 (2)

1 - (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.43-7.24 (m, 9H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.08 (bs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.80-4.73 (b, 1H), 2.95-2.53 (m, 3H), 2.13-2.07 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 1H)。

実施例 1 2 (3)

15 1 - (3-クロロ-4-メトキシメチルオキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.10 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1Hz), 6.10 (brs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.75-4.57 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.91-2.57 (m, 3H), 2.07-1.72 (m, 3H), 1.57-1.23 (m, 1H)。

実施例 1 2 (4)

1 - (2-クロロ-4-メトキシメチルオキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 25 TLC : R_f 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz,

1H), 6.93 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.71-4.58 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.94-2.63 (m, 3H), 2.09-1.76 (m, 3H), 1.51-1.27 (m, 1H)。

実施例 1 2 (5)

5 1-(4-メトキシメチルオキシ-3-ニトロフェニルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.32 (brs, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.72-4.57 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.90-2.58 (m, 3H), 2.09-1.76 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 1H)。

実施例 1 2 (6)

1-(4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 15 TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.43-7.25 (m, 8H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.01 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.82-4.42 (m, 1H), 2.85-2.41 (m, 3H), 2.02-1.71 (m, 3H), 1.58-1.30 (m, 1H)。

20 実施例 1 2 (7)

4-(4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[2,3-f]アゼピン
 TLC : R_f 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.44-7.20 (m, 7H), 7.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.0-3.3 (b, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H)。

実施例 12 (8)

1 - (2-メトキシ-4-メトキシメチルオキシフェニルカルバモイル) -
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 5 TLC : R_f 0.34 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.73 (bs, 1H), 6.62
 (dd, J = 9.3 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.8-4.5 (m, 1H),
 3.59 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.9-2.6 (m, 3H), 2.1-1.7 (m, 3H), 1.6-1.2 (m, 1H)。

10 実施例 12 (9)

1 - (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) -7-メトキシ-2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.43-7.29 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.89-6.75 (m, 4H), 6.10
 15 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.71-4.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90-2.57 (m, 3H), 2.06-1.69
 (m, 3H), 1.48-1.27 (m, 1H)。

実施例 12 (10)

1 - (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) -8-メトキシ-2, 3,
 20 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.43-7.29 (m, 5H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.90-6.79 (m, 4H), 6.15
 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.79-4.52 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.84-2.52 (m, 3H), 2.09-1.63
 (m, 3H), 1.51-1.18 (m, 1H)。

25

実施例 12 (11)

1 - (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ-2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.43-7.28 (m, 5H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 4H), 6.15
 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.71-4.57 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45-3.31 (m, 1H), 2.78-2.59
 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 1H), 2.11-1.68 (m, 3H), 1.41-1.14 (m, 1H)。

実施例 1 2 (1 2)

1 - (3-フルオロ-4-メトキシメチルオキシフェニルカルバモイル) -
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.37-7.26 (m, 5H), 7.02 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 9.0
 Hz, 2.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.8-4.6 (m, 1H), 3.49 (s, 3H),
 2.9-2.6 (m, 3H), 2.1-1.7 (m, 3H), 1.6-1.2 (m, 1H)。

15

実施例 1 2 (1 3)

8-ベンジルオキシ-1 - (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) -
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.28 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.44-7.27 (m, 10H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.92-6.82 (m, 4H), 6.07
 (brs, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.78-4.53 (m, 1H), 2.82-2.51 (m, 3H), 2.07-1.69
 (m, 3H), 1.50-1.18 (m, 1H)。

実施例 1 2 (1 4)

25 1 - (4-メトキシメチルオキシフェニルカルバモイル) - 8-ニトロ-2,
 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.34 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 8.14-8.09 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H),
 6.96-6.90 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.2-3.5 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 2H),
 1.93-1.65 (m, 4H)。

5

実施例 12 (15)

1-シクロヘキシルメチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
 1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.31-7.18 (m, 4H), 4.78-4.37 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H),
 3.15-2.82 (m, 2H), 2.79-2.37 (m, 3H), 2.05-1.54 (m, 6H), 1.47-0.74 (m, 9H)。

実施例 12 (16)

1- (3-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラ-
 ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.24 (m, 10H), 7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.1
 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.1 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (brs, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.77-
 4.59 (m, 1H), 2.91-2.57 (m, 3H), 2.10-1.67 (m, 3H), 1.59-1.27 (m, 1H)。

20

実施例 12 (17)

1- (4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニルカルバモイル) -2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.47-7.25 (m, 10H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.7
 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78-4.57 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91-

2.56 (m, 3H), 2.11-1.77 (m, 3H), 1.61-1.25 (m, 1H)。

実施例12 (18)

1 - (4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニルカルバモイル) -2, 3,
 5 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.22 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0 Hz 2.7 Hz, 1H),
 7.46-7.22 (m, 9H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (brs, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.72-4.57 (m,
 1H), 2.88-2.60 (m, 3H), 2.09-1.73 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 1H)。

10

実施例12 (19)

1 - (4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニルカルバモイル) -2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.35 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.46-7.25 (m, 10H), 7.12 (dd, J = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J
 = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (brs, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.75-4.52 (m, 1H), 2.87-2.59 (m, 3H),
 2.05-1.68 (m, 3H), 1.51-1.29 (m, 1H)。

実施例12 (20)

1 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニルカルバモイル) -2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.44-7.24 (m, 9H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.61
 (brs, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.72-4.58 (m, 1H), 2.95-2.62 (m, 3H), 2.10-1.72 (m, 3H),
 1.51-1.25 (m, 1H)。

実施例 1 2 (2 1)

1 - (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 8 - フルオロ - 5 - (4-フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

5 TLC : R_f 0.17 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.44-7.02 (m, 13H), 6.96-6.82 (m, 3H), 6.68-6.44 (m, 1H), 6.13 (bs, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.26-4.06 (m, 1H), 2.93-2.70 (m, 1H), 2.27-1.73 (m, 4H)。

10 実施例 1 2 (2 2)

1 - (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 - ベンズアゾシン

TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.21 (m, 9H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 5.81 (brs, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 1.98-1.27 (m, 6H)。

実施例 1 2 (2 3)

1 - (2-ベンジルオキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.29 (dd, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.38-6.82 (m, 12H), 4.81 (s, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 2.91-2.51 (m, 3H), 2.08-1.74 (m, 3H), 1.48-1.24 (m, 1H)。

25 参考例 1 3

5 - メチル - 2 - ニトロ安息香酸メチル

－20°C以下の温度でメタノール (100m1) にチオニルクロライド (10m1) を加え、さらに5-メチル-2-ニトロ安息香酸 (18.1g) を加え、2日間還流した。反応混合物を放冷後、析出した結晶をろ取後水洗して、以下の物性値を有する本発明化合物 (13.1g) を得た。

5 TLC : R_f 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H),
 3.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

参考例 1 4

10 2-アミノ-5-メチル安息香酸メチル

参考例 1 3 で製造した化合物 (5.85g) に酢酸エチル (150m1) を加え、この溶液にアルゴン雰囲気下で 5% パラジウム炭素 (1.55g) を加え、混合物を水素雰囲気下で 8 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (4.89g) を得た。

15 TLC : R_f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.66 (dd, J = 1.8 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

参考例 1 5

20 5-メチル-2-トルエンスルホニルアミノ安息香酸メチル

参考例 1 4 で製造した化合物 (4.69g) のピリジン (15m1) 溶液に氷冷下、トシリクロライド (7.022g) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水 / 2N 塩酸にあけ、析出した結晶をろ取後水洗し、以下の物性値を有する標題化合物 (8.84g) を得た。

25 TLC : R_f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 10.38 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

7.28-7.19 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

参考例 1 6

2 - [N - (3 - メトキシカルボニルプロピル) - N - トルエンスルホニル
5 アミノ] - 5 - メチル - 安息香酸メチル

参考例 1 5 で製造した化合物 (8.83 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (4
5 mL) 溶液に 4 - プロモブタン酸メチル (7.53 g) および炭酸カリウム (7.66
g) を加え、混合物を 80°C で終夜攪拌した。反応混合物を放冷後氷水にあ
け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無
10 水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を n - ヘキサン - 酢酸エチル
(4 : 1) で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (10.82 g) を得た。

TLC : R_f 0.42 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H),
6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85-3.45 (br, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.46 (t, J = 7.5
15 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H)。

参考例 1 7

5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシカルボニル - 7 - メチル - 1 - トルエンスル
ホニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン

20 水素化ナトリウム (2.31 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に氷冷
下、参考例 1 6 で製造した化合物 (4.20 g) の N, N - ジメチルホルムアミド
(30 mL) 溶液を加え、混合物を室温で 90 分間攪拌した。氷冷下で反応
混合物に酢酸 (3.5 mL) を加え、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。
有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 回) および飽和食塩水で順次洗
25 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を n - ヘキサン - 酢酸
エチル (4 : 1) で発汗洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.85 g)

を得た。

TLC : R_f 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 11.87 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.29
 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 6H),
 5 2.32-2.22 (br, 2H)。

参考例 1 8

7-メチル-1-トルエンスルホニル-5-オキゾ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 10 参考例 1 7 で製造した化合物 (2.84 g) のジメチルスルホキシド (2 m 1) 溶液に水 (0.2 m 1) を加え、混合物を 125 °C で終夜攪拌した。反応混合物を放冷後冰水にあけ、析出した結晶をろ取後水洗した。粗結晶をメタノール (7 m 1) で発汗洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.94 g) を得た。
 15 TLC : R_f 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.28-7.25
 (m, 2H), 3.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.95-
 1.87 (m, 2H)。

20 参考例 1 9

7-メチル-1-トルエンスルホニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 参考例 1 8 で製造した化合物 (1.87 g) のエチレングリコール (30 m 1) 溶液にヒドラジン-水和物 (1.1 m 1) および水酸化カリウム (3.09 g) を加え、混合物を 180 °C で 3 時間攪拌した。放冷した反応混合物に冰水を加え、2 N 塩酸を加えて pH 7 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.26 g）を得た。

5 TLC : R_f 0.27 (n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
 6.97-6.91 (m, 2H), 3.84-3.52 (br, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H),
 1.82-1.75 (m, 2H), 1.60-1.44 (br, 2H).

10 参考例 2 0

7-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン

参考例 1 9 で製造した化合物（1.21 g）の酢酸（18 mL）溶液に48%臭化水素酸水溶液（12 mL）を加え、混合物を3日間還流した。反応混合物を放冷後冰水にあけ、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（485 mg）を得た。

TLC : R_f 0.26 (n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 6.92 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.94-3.34 (br, 1H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H).

実施例 1 3

25 7-メチル-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

参考例 6 で製造した化合物の代わりに参考例 20 で製造した化合物を用いて実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) ;
 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.06 (m, 7H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.78-4.57 (br, 1H), 2.95-2.54 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10-1.72 (br, 3H), 1.48-1.20 (br, 1H)。

実施例 13 (1) ~ 実施例 13 (2)

5-メチル-2-ニトロ安息香酸の代わりに相当する化合物を用いて、参考例 13 → 参考例 14 → 参考例 15 → 参考例 16 → 参考例 17 → 参考例 18 → 参考例 19 → 参考例 20 → 実施例 13 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 13 (1)

15 9-メチル-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.14 (m, 7H), 6.98 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.66 (m, 1H),
 2.87 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.36
 20 (m, 1H)。

実施例 13 (2)

1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b]-1-アゼピン
 25 TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 9.48 (bs, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J =

7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 3.92-3.67 (br, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H)。

5 実施例 1 4

1- (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 1 2 (2) で製造した化合物 (262 mg) のエタノール (30 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (30 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (169 mg) を得た。

TLC : R_f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃ + CD₃OD) : δ 7.35-7.26 (m, 4H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.12 (bs, 1H), 4.72-4.50 (m, 1H), 2.93-2.57 (m, 3H), 2.15-1.70 (m, 3H), 1.54-1.21 (m, 1H)。

実施例 1 4 (1) ~ 実施例 1 4 (11)

20 実施例 1 2 (2) で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて実施例 9 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 1 4 (1)

25 8-フルオロ-5- (4-フルオロフェニル) - 1- (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズア

ゼピン

TLC : R_f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.42-6.55 (m, 11H), 6.10 (bs, 1H), 5.76 (bs, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H)。

5

実施例 1 4 (2)

1-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン

TLC : R_f 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 7.40-7.34 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.59-4.43 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.01-1.23 (m, 6H)。

実施例 1 4 (3)

15 1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-7-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.28-7.21 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.4 Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.20 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 2.85-2.58 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H)。

実施例 1 4 (4)

1-(3-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R_f 0.14 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.51 (ddd, J = 8.1 Hz, 2.7 Hz, 0.6 Hz, 1H), 6.27 (ddd, J = 8.1 Hz, 2.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.24 (brs, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H) 2.91-2.63 (m, 3H), 2.08-1.74 (m, 3H), 1.49-1.24 (m, 1H)。

5

実施例 1 4 (5)

1 - (2-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.58 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 10 NMR (CDCl₃) : δ 9.78 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 6.24 (brs, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 2.95-2.68 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 1H)。

実施例 1 4 (6)

15 1 - (3-ヒドロキシ - 4-メトキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H) 6.09 (brs, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.78-4.58 (m, 1H), 20 3.89 (s, 3H), 2.94-2.57 (m, 3H), 2.08-1.71 (m, 3H), 1.51-1.24 (m, 1H)。

実施例 1 4 (7)

1 - (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 7-メトキシ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン
 25 TLC : R_f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz,

1H), 6.78 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 6.07 (brs, 1H), 5.91 (brs, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.90-2.58 (m, 3H), 2.04-1.69 (m, 3H), 1.49-1.25 (m, 1H)。

5 実施例 1 4 (8)

1 - (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 6-メトキシ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.07-1.69 (m, 3H), 1.38-1.17 (m, 1H)。

実施例 1 4 (9)

15 1 - (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 8-メトキシ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.70-6.64 (m, 2H), 6.11 (brs, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.77-4.51 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.84-2.58 (m, 3H), 2.09-1.69 (m, 3H), 1.49-1.20 (m, 1H)。

実施例 1 4 (10)

25 8-ヒドロキシ - 1 - (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.16-7.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.78-6.69 (m, 4H), 6.34 (brs, 1H), 4.67-4.38 (m, 1H), 2.84-2.59 (m, 3H), 2.08-1.73 (m, 3H), 1.58-1.19 (m, 1H)。

5 実施例 1 4 (11)

1-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 TLC : R_f 0.40 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.99 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 2H), 3.80-3.20 (br, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.64-1.45 (br, 2H)。

実施例 1 5

1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
 実施例 1 2 (5) で製造した化合物 (1.17 g) のメタノール (10 ml) 溶液に 2 N 塩酸 (3.1 ml) を加え、混合物を 65 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和して塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (136 mg) を得た。

TLC : R_f 0.44 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (brs, 1H), 4.77-4.58 (m, 1H), 2.97-2.61 (m, 3H), 2.04-1.70 (m, 3H), 1.49-1.22 (m, 1H)。